TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr PAUL RAVAUT



MAI 1910

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

1910

TITRES

Interne des hôpitaux (1897).

Lauréat du Concours des prix de l'Internat (mention) (1901).

Docteur en médecine (1901).

Lauréat de la Faculté de Médecine :
 Prix Saintour (1901);
 Prix Chateauvillard (1902);
 Prix de thèse (médaille d'argent) (1902);
 Prix Saintour (1904).

Lauréat de l'Institut :
 Prix Montyon (1902).

Médecin des hôpitaux (1907).

Secrétaire de la rédaction des *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* (1910).

INTRODUCTION

Sous l'influence de mes maîtres, Chauffard et Widal, j'ai été naturellement orienté dans mes recherches médicales vers l'étude clinique et biologique des maladies générales et l'exposé de ces travaux forme la première partie de ce mémoire.

Depuis 1902 je me suis efforcé d'appliquer à l'étude des affections cutanées et vénériennes cette conception moderne et si vivante de l'état pathologique; j'ai résumé dans une deuxième partie ces travaux entrepris auprès de M. Thibierge, à l'hôpital Broca et à l'hôpital Saint-Louis.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1897

1. Pneumopathie à microbe voisin du pneumocoque. *Société anatomique*, 3 décembre 1897 (en collaboration avec M. Fernand Bezançon).
2. Abcès aréolaire du foie d'origine lithiasique. Pyléphlébite secondaire. Périhépatite. *Société anatomique*, 24 décembre 1897.
3. Épithélioma de la verge. *Société anatomique*, 24 décembre 1897.

1898

4. Dextrocardie isolée d'origine congénitale. *Société médicale des Hôpitaux*, 4 mars 1898 (en collaboration avec M. André Petit).
5. Sur une nouvelle tuberculine. *Société de Biologie*, 28 mai 1898 (en collaboration avec M. F. Ramond).
6. Virulence du bacille tuberculeux aviaire vis-à-vis des animaux à sang froid. *Société de Biologie*, 28 mai 1898 (en collaboration avec M. F. Ramond).
7. Incontinence d'urine d'origine hystérique. *Iconographie de la Salpêtrière*, novembre 1898.

1899

8. Étude sur la nature et les lésions de l'érythème induré. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, juin 1899 (en collaboration avec M. Thibierge).

1900

9. Action des microbes sur le développement du bacille de la tuberculose. *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1899 (en collaboration avec M. F. Ramond).
10. Pleurésies typhoïdiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 janvier 1900 (en collaboration avec MM. Souques et Lesné).
11. Plaque calcifiée du poumon. *Société anatomique*, 27 janvier 1900.
12. Un cas de porencéphalie acquise. *Société anatomique*, 27 janvier 1900.
13. Acromégalie avec diabète sucré. Gigantisme viscéral. *Société médicale des Hôpitaux*, 23 mars 1900.
14. Moule bronchique d'origine hémorragique. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 avril 1900 (en collaboration avec M. Souques).
15. Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre. Cytodiagnostic. *Société de Biologie*, 30 juin 1900 (en collaboration avec M. F. Widal).

16. Perméabilité pleurale au salicylate de soude. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 juillet 1900 (en collaboration avec M. F. Widal).

17. Cytodiagnostic des épanchements séro-fibrineux de la plèvre. *Congrès de médecine de Paris*, août 1900 (en collaboration avec M. F. Widal).

18. Recherches expérimentales sur la phlébite des tuberculeux. *Semaine médicale*, 10 octobre 1900 (en collaboration avec M. E. Lesné).

19. Cytodiagnostic de la méningite tuberculeuse. *Société de Biologie*, 13 octobre 1900 (en collaboration avec MM. F. Widal et Sicard).

20. Cryoscopie du liquide céphalo-rachidien. *Société de Biologie*, 20 octobre 1900 (en collaboration avec MM. F. Widal et Sicard).

21. Les bacilles pseudo-tuberculeux. *Progrès médical*, 1er décembre 1900 (en collaboration avec M. F. Ramond).

22. Examen histologique des liquides d'hydrocèle. *Société de Biologie*, 22 décembre 1900 (en collaboration avec M. F. Widal).

23. Pleurésies expérimentales. *Société de Biologie*, 22 décembre 1900 (en collaboration avec M. F. Widal).

1901

24. Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours de quelques processus méningés chroniques. *Société médicale des Hôpitaux*, 18 janvier 1901 (en collaboration avec MM. F. Widal et Sicard).

25. Renseignements fournis par la cryoscopie et le dosage des chlorures sur l'évolution des pleurésies séro-fibrineuses. *Presse médicale*, 20 février 1901 (en collaboration avec M. Lesné).

26. Pancréatite hémorragique et lésions du pancréas au cours de la fièvre typhoïde. *Archives de médecine expérimentale*, 2 mars 1901 (en collaboration avec M. A. Chauffard).

27. Le liquide céphalo-rachidien après la rachicocaïnisation. *Société de Biologie*, 15 juin 1901 (en collaboration avec M. Aubourg).

28. Recherches sur l'agglutination du bacille de Koch et le cytodiagnostic de 24 cas d'épanchements séro-fibrineux de la plèvre. *Congrès de la Tuberculose* tenu à Londres, juillet 1901 (en collaboration avec M. F. Widal).

29. Des rapports que présentent entre elles l'hémoglobinurie, la cholurie et l'urobilinurie secondaires à l'hématolyse expérimentale. *Société de Biologie*, 14 décembre 1901 (en collaboration avec M. Lesné).

30. Recherches bactériologiques sur l'asepsie des mains en chirurgie. *In* Walther : Communications à la Société de chirurgie, 1900 et 1901 ; *in* Delbet et Bigeard : *Asepsie opératoire*. Un volume collection Critzmann, 1901.

31. Le diagnostic de la nature des épanchements séro-fibrineux de la plèvre. Cytodiagnostic. *Thèse de doctorat*, 1901 (couronnée par l'Institut, prix Montyon 1902).

1902

32. Localisation du bacille d'Eberth chez des typhiques sur des organes préalablement lésés. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 janvier 1902 (en collaboration avec M. F. Widal).

33. Pigmentation spéciale du liquide céphalo-rachidien chez certains ictériques. *Société de Biologie*, 8 février 1902 (en collaboration avec MM. F. Widal et Sicard).

34. Digestion intra-cellulaire de spermatozoïdes dans un cas d'hydrocèle. *Société anatomique*, 6 juin 1902 (en collaboration avec M. F. Widal).

35. Sur l'évolution et le rôle phagocytaire de la cellule endothéliale dans les épanchements des séreuses. *Gazette des Hôpitaux*, 29 juillet 1902 (en collaboration avec MM. F. Widal et Dopter).

36. Cancer mélanique. *Société anatomique*, 24 octobre 1902 (en collaboration avec M. Tillaye).

37. Nouvelle solution de cocaïne pour la rachicocaïnisation. *Presse médicale*, 5 novembre 1902 (en collaboration avec MM. Guinard et Aubourg).

38. Ictère chronique acholurique congénital chez un homme de 29 ans; parfait état de la santé générale. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 novembre 1902 (en collaboration avec M. F. Widal).

39. Paralysie faciale à la période secondaire de la syphilis; lymphocytose très abondante du liquide céphalo-rachidien. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 novembre 1902 (en collaboration avec M. Thibierge).

40. Cytodiagnostic des épanchements séro-fibrineux et du liquide céphalo-rachidien. *Traité de Pathologie générale*, tome VI, 1902 (en collaboration avec M. F. Widal).

41. Syphilis datant de 18 mois. Syphilide pigmentaire rappelant le vitiligo. Céphalalgie à type neurasthénique. Lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 décembre 1902 (en collaboration avec M. Thibierge).

42. Les perfectionnements récents de la rachicocaïnisation, In Berthet, *Thèse de doctorat*. Paris 1902.

1903

43. Étude cytologique du liquide céphalo-rachidien chez les syphilitiques. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, janvier 1903.

44. A propos du cytodiagnostic du tabes. *Société de Neurologie*, 5 mars 1903 (en collaboration avec MM. F. Widal et Sicard).

45. Les albumines du liquide céphalo-rachidien au cours de certains processus méningés chroniques. *Société de Neurologie*, 2 avril 1903 (en collaboration avec MM. F. Widal et Sicard).

46. Le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en période secondaire (84 cas). *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, juillet 1903.

47. Le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en période secondaire (118 cas). *Société médicale des Hôpitaux*, 9 octobre 1903.

48. Contribution à l'étude des herpès génitaux. Étude du liquide céphalo-rachidien. *Gazette des hôpitaux*, 15 octobre 1903 (en collaboration avec M. Darré).

1904

49. Un cas de dermite artificielle traité par la cure de déchloruration. *Gazette des Hôpitaux*, 26 avril 1904.

50. Les réactions nerveuses au cours des herpés génitaux. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, juin 1904 (en collaboration avec M. Darré).

51. Coagulation en masse et xanthochromie du liquide céphalo-rachidien dans un cas de pachyméningo-myélite du cône terminal. *Gazette des Hôpitaux*, 6 septembre 1904 (en collaboration avec M. Cestan).

52. Le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en période tertiaire. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, décembre 1904.

53. La réaction palpébrale des singes macaques à l'inoculation de produits syphilitiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 juin 1905 (en collaboration avec M. Thibierge).

54. Chancre simple expérimental de la paupière chez le singe. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 juin 1905 (en collaboration avec MM. Thibierge et Louis Le Sourd).

55. Inoculation de produits syphilitiques au bord libre de la paupière chez les singes macaques. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, juillet 1905 (en collaboration avec M. Thibierge).

56. Le chancre simple expérimental de la paupière chez les singes macaques. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, octobre 1905 (en collaboration avec MM. Thibierge et Louis Le Sourd).

57. L'influence de la ponction lombaire sur le prurit du lichen plan. *Société de Dermatologie*, 9 novembre 1905 (en collaboration avec M. Thibierge).

58. Des effets favorables de la ponction lombaire dans quelques dermatoses prurigineuses. *Société médicale des Hôpitaux*, 1er décembre 1905 (en collaboration avec M. Thibierge).

1906

59. Contribution à l'étude clinique et bactériologique des lésions encéphalo-méningées chez les nouveau-nés syphilitiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 12 janvier 1906 (en collaboration avec M. Ponselle).

60. Spirochète de Schaudinn et syphilis expérimentale. *Société de Biologie*, 10 février 1906 (en collaboration avec MM. Thibierge et Burnet).

61. Le spirochète pallida de Schaudinn et le diagnostic de la syphilis. Étude de bactériologie clinique et recherches expérimentales. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 avril 1906 (en collaboration avec MM. Thibierge et Louis Le Sourd).

62. Recherches sur la présence du spirochète pallida dans le sang des syphilitiques. *Gazette des Hôpitaux*, 31 juillet 1906 (en collaboration avec M. Ponselle).

63. Les effets de la ponction lombaire sur quelques phénomènes cutanés. *Presse médicale*, 19 décembre 1906.

1907

64. Étude des réactions méningées dans un cas de syphilis héréditaire. *Gazette des Hôpitaux*, 12 février 1907 (en collaboration avec M. Barré).

65. Le liquide céphalo-rachidien des hérédo-syphilitiques. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, février 1907.

66. Anesthésie chirurgicale limitée à la région génito-périnéo-anale par injection intra-rachidienne de solutions concentrées. *Société de Biologie*, 22 juin 1907.

67. Ulcères et gommes sporotrichosiques. Inoculations expérimentales de la sporotrichose au singe. *Congrès de médecine* tenu à Paris, octobre 1907 (en collaboration avec M. Civatte).

68. Recherches sur la présence du spirochète pallida dans le système nerveux de l'homme au cours de la syphilis acquise et héréditaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 décembre 1907 (en collaboration avec M. Ponselle).

1908

69. Localisation nerveuse de la syphilis et propriétés du liquide céphalo-rachidien. *Société de Biologie*, 9 mai 1908 (en collaboration avec MM. Levaditi et Yamanouchi).

70. Imprégnation du spirochète pallida dans les frottis sur lames au moyen de la largine albuminate d'argent). *Société de Biologie*, 14 novembre 1908 (en collaboration avec M. Ponselle).

1909

71. Une épidémie de dysenterie bacillaire chez des macaques. *Société de pathologie exotique*, 13 janvier 1909 (en collaboration avec M. Dopter).

72. Sur une nouvelle discomycose cutanée. *Société médicale des Hôpitaux*, 30 avril 1909 (en collaboration avec M. Pinoy).

73. L'anite chancrelleuse. Étude sur les chancres mous de l'anus et du canal anal. *Presse médicale*, 5 mai 1909 (en collaboration avec M. Bord).

74. Le liquide céphalo-rachidien au cours de la syphilis acquise et héréditaire. *Revue mensuelle de médecine interne et de thérapeutique*, 15 juin 1909.

75. De l'effet de la ponction lombaire sur certaines amblyopies. *Gazette des Hôpitaux*, 24 juin 1909 (en collaboration avec MM. Gastinel et Velter).

76. Sur une nouvelle forme de discomycose cutanée. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, juillet 1909 (en collaboration avec M. Pinoy).

77. Intradermoréactions sporotrichosiniques positives chez des malades porteurs de lésions cutanées non sporotrichosiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 12 novembre 1909 (en collaboration avec MM. de Beurmann, Gougerot et Verdun).

1910

78. L'air chaud en thérapeutique dermatologique. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, mars 1910.

79. La rachicentèse Un volume de la collection Critzmann, mai 1910 (en collaboration avec MM. Gastinel et Velter).

80. Phlébites syphilitiques secondaires multiples des membres. Démonstration de la présence du spirochète dans la paroi veineuse par l'examen microscopique et par l'inoculation expérimentale au singe. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 avril 1910 (en collaboration avec M. Thibierge).

81. Les difficultés du diagnostic bactériologique de certaines lésions spirillaires. A propos d'un cas de lésion chancriforme de la langue. *Gazette des Hôpitaux*, 26 mai 1910 (en collaboration avec M. Verdun).

82. Un cas de blastomycose cutanée (en collaboration avec M. Thibierge, sera publié ultérieurement).

Recherches diverses et observations dans les travaux de MM. Delbet, Walther, Guinard et les thèses de MM. Le Damany, Léveillé, Berthet, Mathieu, Delmas, Olivier, Labori.

PREMIÈRE PARTIE

MÉDECINE GÉNÉRALE

I. — RECHERCHES ANATOMIQUES ET CLINIQUES

1° MALADIES DU FOIE — PIGMENTS BILIAIRES ET HÉMATOLYSE

Abcès aréolaire du foie d'origine lithiasique. Pyléphlébite secondaire. Périhépatite (2).

Autopsie intéressante d'un homme de trente-huit ans présentant un abcès aréolaire du foie dû à une lithiase biliaire infectée; à côté, endophlébite portale par infection du voisinage.

Il existait en outre une induration de la tête du pancréas, simulant un cancer; c'est là un des premiers cas de pancréatite chronique, en rapport avec une affection hépatique, qui ait été observé.

Ictère chronique acholurique congénital chez un homme de vingt-neuf ans. Augmentation passagère et légère du volume du foie et de la rate. Parfait état de la santé générale (58).

Chez un homme de vingt-neuf ans, nous avons observé un ictère chronique qui remontait à la première enfance, aussi loin que s'étendait son souvenir.

Le foie et la rate, examinés à plusieurs reprises, présentaient un volume tantôt normal, tantôt légèrement augmenté.

Le sérum sanguin, examiné très souvent, a toujours donné la réaction de Gmelin.

Les urines ne contenaient pas de pigment biliaire vrai, mais du pigment rouge brun ou de l'urobiline.

Ce malade, qui depuis si longtemps présentait des troubles de la biligénie, était atteint d'un de ces ictères congénitaux sur lesquels M. Gilbert et ses élèves ont attiré l'attention.

Des rapports que présentent entre elles l'hémoglobinurie, la cholurie et l'urobilinurie secondaires à l'hématolyse expérimentale (29).

Dans ces expériences, datant de 1901, nous avons recherché avec M. Lesné les effets de l'hémolyse sur la genèse des pigments biliaires.

Nous avons expérimenté sur le chien et le lapin et avons détruit les globules au moyen d'eau distillée, de toluylène-diamine et surtout, pour obtenir une action spécifique sur les globules rouges sans déterminer de lésion viscérale, au moyen de sérums hématolytiques préparés par injections répétées de globules rouges de chien à un lapin.

Le sérum d'un lapin ainsi préparé, injecté sous la peau d'un chien de 10 kilogrammes, même à forte dose (15 centimètres cubes), n'a provoqué que de l'urobilinurie.

En injection intra-péritonéale, la dose de 10 centimètres cubes a déterminé simultanément urobilinurie et cholurie qui se sont prolongées durant six jours. Dans ce cas, la réaction de Gmelin était très accentuée ; l'urobilinurie a persisté pendant beaucoup plus longtemps. Les matières fécales n'ont pas présenté de modifications de coloration appréciables. Ici, comme lorsque l'on emploie l'eau distillée, il faut, chaque fois que l'on répète l'expérience sur le même animal, augmenter les doses de substances injectées pour produire des effets semblables. Après deux injections faites à dix jours d'intervalle, les conjonctives et la peau d'un de nos chiens présentaient une teinte subictérique.

Si, au lieu de sérum hémolytique, on emploie du sérum de lapin normal, on ne constate aucune élimination pigmentaire.

De plus, dans toutes ces expériences, la cholurie s'accompagne d'albuminurie, d'abondance et de durée variables.

Ces faits nous montrent que par destruction des hématies on peut, suivant les doses de substances globulicides employées, déterminer à petite dose de l'urobilinurie seule, à dose plus élevée de l'urobilinurie et de la

cholurie, celle-ci disparaissant la première, et à dose plus forte encore de l'hémoglobinurie suivie du stade précédent.

Ce même cycle pigmentaire se retrouve en clinique, au cours des ictères hémolytiques et de certaines crises hémoglobinuriques.

2° MALADIES DU POUMON

Plaque calcifiée du poumon (11).

Description d'une grande plaque calcaire trouvée dans le poumon d'une femme morte de tuberculose. L'origine n'en a pas été déterminée d'une façon certaine.

Moule bronchique d'origine hémorragique (14).

Il s'agit d'un convalescent de fièvre typhoïde qui fut pris brusquement d'une dyspnée d'origine laryngée assez violente pour mettre ses jours en danger. On pratique aussitôt une trachéotomie et par l'orifice trachéal est rejeté un long moule bronchique.

Les examens histologiques et bactériologiques ont montré que ce moule bronchique était en réalité un moule cruorique d'origine hémorragique.

Après une discussion pathogénique sur ce fait nous avons proposé, avec M. Souques, de classer les concrétions bronchiques pseudo-membraneuses en :

1° Concrétions fibrineuses d'origine exsudative.

2° Concrétions cruoriques d'origine hémorragique.

3° Concrétions muco-albumineuses d'origine sécrétoire.

3° MALADIES DU CŒUR

Dextrocardie isolée d'origine congénitale (4).

Dextrocardie isolée chez un homme de vingt-six ans. Nous avons conclu avec M. Petit, à l'origine congénitale de sa dextrocardie : en raison de : 1° l'inclinaison de gauche à droite, c'est-à-dire le renversement symétrique de l'axe du cœur; 2° l'absence de signe appréciable d'une pleurésie droite

ayant occasionné l'effondrement et la rétraction thoracique pouvant entraîner le cœur vers ce côté.

4° MALADIES DU PANCRÉAS

Pancréatite hémorragique et lésions du pancréas au cours de la fièvre typhoïde (26).

La première partie de ce mémoire est consacrée à l'étude d'un cas de pancréatite hémorragique étudié avec M. Chauffard. Cet accident apparut très inopinément au cinquante-deuxième jour d'une fièvre typhoïde grave, au moment où paraissait débuter la convalescence.

Par la brusquerie et le caractère immédiatement grave des accidents abdominaux, on était amené à supposer une perforation intestinale, mais quelques particularités cliniques anormales auraient peut être pu faire rectifier ce diagnostic : absence de vomissements, siège sus-ombilical de la tumeur et, plus tard, constatation dans l'hypochondre droit et au-dessus du nombril d'une masse profonde, assez volumineuse, dure et vaguement transversale.

Après avoir été longtemps dans l'état le plus alarmant, le malade paraissait hors de danger quand il mourut subitement par syncope, soixante-quatorze jours après son ictus abdominal.

A l'autopsie, lésions classiques d'hémorragie péri et rétro-pancréatique, sans nécrose graisseuse. Pancréas très peu lésé histologiquement, mais présentant une hypertrophie très nette des îlots de Langerhans.

Ce cas paraît le premier où la pancréatite hémorragique se soit montrée au cours de la fièvre typhoïde; tout exceptionnelle qu'elle soit, cette complication n'en doit pas moins entrer en ligne de compte dans le diagnostic des accidents abdominaux aigus possibles chez les dothinentériques.

Nous avons constaté à l'autopsie et sous le microscope une turgescence énorme, allant presque jusqu'à la thrombose, de tout le système veineux pancréatique, et nous pensons qu'il en faut faire état pour l'interprétation pathogénique de notre cas, d'autant que ces mêmes thromboses veineuses ont été décrites et figurées par Hlava dans un fait observé chez l'homme, et dans un autre fait reproduit expérimentalement chez le chien.

D'autre part, nous avions été très frappés par l'hypertrophie inusitée et évidente que présentaient, dans ce pancréas typhique, les îlots de Langerhans. Pour bien apprécier la valeur de ce fait, nous sommes partis de

la structure normale du pancréas, de la description minutieuse qu'en a donnée J. Renaut, et sur une série de pancréas normaux nous avons pu apprécier combien étaient peu dessinés, et souvent difficiles à voir, ces îlots de Langerhans, sans histoire pathologique jusqu'à présent, et relégués encore dans le domaine de l'histologie descriptive et comparée.

Dans les pancréas typhiques, au contraire, leur hypertrophie est évidente; ils sautent aux yeux, pour ainsi dire, et c'est au niveau de la queue pancréatique qu'ils se présentent le plus volumineux et le plus nombreux.

Quant aux autres lésions dites des pancréas infectieux, décrites par les auteurs (dégénérescences cellulaires, troubles de l'ordination, scléroses, etc.), nous ne les avons retrouvées dans aucun des cas que nous avons étudiés; elles nous paraissent plus schématiques que réelles.

Au cours d'autres infections aiguës (pneumonie, érysipèle), nous avons constaté une légère hypertrophie des îlots de Langerhans, mais bien moindre que chez les typhiques, si bien que la réaction pseudo-folliculaire du pancréas nous semble apparaître probablement au cours des diverses infections aiguës, mais certainement avec son maximum d'intensité et d'évidence dans l'infection éberthienne.

Ces îlots hypertrophiés conservent du reste tous les attributs de leur structure normale, et il s'agit là non d'une lésion, mais d'une réaction hypertrophique, de la reviviscence, au cours d'un processus pathologique, d'organites fœtaux, peu visibles et peut-être moins actifs dans la glande normale de l'adulte.

Cette interprétation pourrait prendre de l'importance, si l'opinion de Laguesse se vérifie; on sait que, d'après cet auteur, les points pseudo-folliculaires de Langerhans sont des îlots endocrines, préposés à la sécrétion interne de la glande. Il est très possible que ces petits organites jouent un rôle peut-être très actif, et interviennent dans la production et l'évolution de phénomènes biologiques que nous ne connaissons pas encore, mais dont nous avons le droit de soupçonner l'importance.

En dernier lieu, comparant l'état du foie et du pancréas chez les typhiques, nous nous sommes demandés pourquoi était si dissemblable la réaction lésionnelle des deux organes.

Est-ce une question de terrain, de milieu chimique différent pour l'infection? Nous avons repris les expériences de Leubuscher, et nos recherches nous ont conduits aux mêmes résultats. Le pouvoir antiseptique et le pouvoir bactéricide du suc pancréatique aussi bien que de la bile vis-à-vis du bacille d'Eberth sont absolument nuls, et la présence de ces humeurs non seulement n'entrave pas le développement du bacille,

mais encore ne l'altère pas suffisamment, même après un contact de 24 heures, pour l'empêcher de cultiver.

Les causes de résistance du pancréas devant l'infection éberthienne s'expliquent, croyons-nous, beaucoup mieux si l'on compare dans leur ensemble les conditions anatomo-physiologiques de cette glande à celles de la glande hépatique. Et c'est là le dernier point que nous étudions dans ce mémoire.

5° MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX.

Incontinence d'urine d'origine hystérique (7).

Dans ce cas, l'incontinence d'urine a été attribuée à l'anesthésie de la région sphinctérienne de la vessie. Il fut facile de vérifier ce fait en injectant dans la vessie de l'eau très chaude. Lorsqu'il y a anesthésie de cette région, la contraction du sphincter ne se fait plus sous le contact de l'urine et elle s'écoule ainsi au fur et à mesure de son arrivée dans la vessie.

Un cas de porencéphalie acquise (10).

Nous avons trouvé à l'autopsie d'un épileptique vulgaire une grande cavité siégeant à la base de l'hémisphère gauche. Ce malade avait fait six ans auparavant une chute très grave et présentait depuis cette époque des crises d'épilepsie qui allèrent en augmentant jusqu'à sa mort.

Acromégalie avec diabète sucré, tumeur du corps pituitaire et gigantisme viscéral (13).

Observation clinique et anatomique d'une malade qui, pendant la première partie de son histoire pathologique, n'a été qu'une acromégalique classique. Tout à coup apparut un diabète d'une intensité et d'une rapidité remarquables puisque la glycosurie se maintint toujours au-dessus de 1000 grammes par vingt-quatre heures et emporta la malade en six mois.

Dès son début, en effet, et quel qu'ait été le mécanisme discutable de sa pathogénie, ce diabète a été à la fois consomptif, avec amaigrissement

rapide et perte de forces, et intoxiquant. Les urines n'ont pas cessé de donner la réaction de Gerhardt, et trois ou quatre fois au moins nous avons vu naître et grandir des accidents graves d'origine toxique, précurseurs tout au moins du coma diabétique. C'était l'odeur acétonémique de l'haleine, la réaction rouge sombre des urines par le perchlorure de fer, la diminution des urines, les vomissements, la céphalée, avec stupeur, hébétude et somnolence, la tendance hypothermique. Chaque fois, ces symptômes si menaçants ont cédé, et rapidement, en deux à trois jours, à une alcalinisation intensive, en donnant 20 à 30 grammes de bicarbonate de soude par la voie gastrique et rectale, et 10 grammes par la voie sous-cutanée.

L'autopsie permit de constater l'existence d'une volumineuse tumeur du corps pituitaire et surtout une hypertrophie en volume et en poids de presque tous les viscères : le foie, la rate, le pancréas étaient presque doublés de poids ; les reins presque triplés ; l'intestin était très augmenté de longueur et de diamètre ; le cœur également hypertrophié.

Si le foie et les reins étaient seuls hypertrophiés, on pourrait se demander si le diabète ne doit pas être mis en cause. Mais à coup sûr l'hypertrophie de l'intestin grêle, du gros intestin, de l'appendice, du cœur, n'a rien à voir avec le diabète. Dès lors, n'est-ce pas plutôt à l'acromégalie que nous devons imputer ces hypermégalies viscérales?

On sait, par les travaux de Brissaud, de Massalongo, etc., quels intimes rapports unissent l'acromégalie et le gigantisme ; l'acromégalique est un géant tardif, chez qui le processus d'hyperostéogénie a débuté après soudure des extrémités osseuses, alors que l'accroissement en longueur du squelette avait cessé d'être possible.

Notre malade est devenue acromégalique à vingt et un ans, à un âge où elle ne pouvait plus grandir. Mais il semble que simultanément elle a acquis, pour ainsi dire, le squelette d'une acromégalique et les viscères d'une géante, associant ainsi dans un processus complexe ces deux états si proches l'un de l'autre.

C'est à coup sûr là une combinaison très rare, et peu ou pas signalée dans les travaux classiques consacrés à l'acromégalie. Elle est à rechercher, et la mensuration rigoureuse des viscères s'impose dans les autopsies de l'avenir.

Jusqu'à nouvel ordre, je crois être en droit de considérer comme très vraisemblable l'interprétation ci-dessus, et j'ai proposé de considérer comme gigantisme viscéral les hypertrophies d'organes constatées à l'autopsie de notre acromégalique.

6° CANCER.

Épithélioma de la verge (5).

Étude histologique d'un épithélioma de la verge ayant débuté au niveau du gland d'un malade qui avait eu, deux ans auparavant un chancre induré.

Cancer mélanique (36).

Présentation de coupes d'un sarcome mélanique développé dans les ganglions de l'aisselle. Nous n'avons trouvé aucune autre localisation ni de foyer initial.

II. — RECHERCHES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES SUR QUELQUES LIQUIDES DE L'ORGANISME

1° ÉTUDE CYTOLOGIQUE. — LE CYTODIAGNOSTIC.

On sait qu'au sein des épanchements séro-fibrineux les plus limpides en apparence flottent toujours quelques globules blancs et parfois quelques cellules endothéliales, mêlés souvent à des globules rouges en plus ou moins grand nombre. Nous avons essayé de montrer, avec M. Widal, en différents mémoires, que la proportion relative de ces divers éléments varie avec les causes qui ont occasionné l'irritation de la séreuse. Ces quelques cellules ne tombent pas, au hasard, des parois d'une plèvre ou d'une méninge. Leur présence est toujours commandée par les lésions de ces membranes, et leur nature est, dans nombre de cas, prévue par les lois de la phagocytose de Metchnikoff. Elles sont les témoins variables de la lutte mouvementée soutenue par la séreuse irritée, et nous prouvent, une fois de plus, au lit du malade, combien les réactions histologiques opposées par les tissus lésés diffèrent avec la nature des agents provocateurs.

La formule cellulaire des épanchements séro-fibrineux n'a pas seulement un intérêt au point de vue de la pathologie générale; en raison même de

ses variations, son étude a pour la pratique une importance qu'on ne saurait méconnaître.

Nul n'ignore, en effet, qu'il est des cas où l'observation clinique est incapable de préciser l'origine d'un épanchement séro-fibrineux. Dans la première partie de ma thèse, j'ai montré que l'analyse chimique du liquide, toujours laborieuse, ne fournit en général que des indications incertaines; l'analyse bactériologique n'apporte que rarement les renseignements précis et immédiats dont bénéficie chaque jour, au lit du malade, l'étude des pleurésies purulentes; d'autres méthodes, enfin, que nous étudierons plus loin : telles la recherche de la perméabilité pleurale, les injections de tuberculine, le séro-diagnostic, peuvent être l'objet de critiques semblables.

C'est dans ces cas que l'examen cytologique, rendu si facile par les procédés de différenciation de Hayem et de Ehrlich, peut fournir au diagnostic des renseignements décisifs. Il y a là, comme nous avons essayé de l'établir avec M. Widal, les éléments d'un véritable cytodiagnostic. Nos premières recherches avaient porté d'abord sur le liquide séro-fibrineux des pleurésies, puis sur celui des synovites et des hydrocèles. Nous les avons étendues ensuite, avec MM. Widal et Sicard, à l'étude du liquide céphalo-rachidien.

Avant la publication de nos premières recherches, seul l'épanchement des pleurésies cancéreuses avait fait l'objet d'études entreprises dans un but de diagnostic et basées sur la présence de cellules néoplasiques.

M. Dieulafoy, d'autre part, avait proposé la numération des hématies et avait montré qu'un liquide séro-fibrineux pouvait être considéré comme histologiquement hémorragique quand il renfermait au moins 4000 globules rouges. Ehrlich, Quincke, Grawitz, Fraenkel, Riedel, Rosenbach, Korczyriski, Wernicki et Winiarski avaient constaté que les liquides pleuraux séro-fibrineux pouvaient contenir de nombreux lymphocytes, des polynucléaires, et des cellules endothéliales. Nous avons montré que la formule cellulaire peut varier suivant la nature d'une pleurésie séro-fibrineuse. C'est cette notion qui nous a conduits au cytodiagnostic.

a) Cytodiagnostic du liquide pleural (15, 17, 31, 35, 40).

Technique. — Nous avons commencé par fixer les règles de la technique. Il suffit de recueillir quelques centimètres cubes de liquide. Aprés avoir défibriné, décanté, puis centrifugé, on étale le culot sur lames, on fixe à l'acool-éther, puis on colore, comme s'il s'agissait d'un examen de sang.

Les traits essentiels de la formule cytologique sont les mêmes que si

l'on centrifuge le liquide avant la coagulation, c'est-à-dire immédiatement après la prise, condition d'ailleurs le plus souvent impossible à réaliser dans la pratique.

Le liquide de chaque épanchement a toujours été éprouvé au point de vue de sa virulence tuberculeuse par inoculation massive à dose de 20 à 30 centimètres cubes dans le péritoine des cobayes.

Nous allons rappeler les principales variations que nous avons notées dans la formule leucocytaire, suivant la nature de l'épanchement.

Pleuro-tuberculose primitive. — C'est le nom donné par M. Landouzy à l'ancienne pleurésie dite idiopathique ou *a frigore*. Contre l'opinion classique, il en a montré, dès 1882, au nom de la clinique, l'origine tuberculeuse. Toutes les recherches anatomiques et expérimentales ont depuis confirmé son opinion, et le cytodiagnostic, en montrant la formule cytologique spéciale de cette pleurésie, vient fournir une nouvelle preuve de la vérité de cette conception.

Nous avons établi que cette variété d'épanchement était caractérisée, à sa période d'état, par la présence presque exclusive de lymphocytes mêlés à un nombre plus ou moins considérable de globules rouges. De loin en loin, on aperçoit une grosse cellule uninucléée, isolée, se colorant mal, parfois réduite à une masse amorphe ; on ne saurait dire s'il s'agit d'un gros mononucléaire ou d'une cellule endothéliale isolée.

L'étude de la formule cytologique permet, dans certains cas de pleuro-tuberculose primitive suivis depuis les premiers jours, de distinguer au lit du malade deux périodes dans l'évolution de l'épanchement. C'est là un des points les plus intéressants du cytodiagnostic des épanchements pleuraux. La première de ces périodes est antérieure à la constitution de la néo-membrane et ne se prolonge pas au delà des tout premiers jours ; on peut pendant sa durée percevoir au milieu des lymphocytes un certain nombre de polynucléaires, de gros éléments uninucléés et quelques couples très rares de cellules endothéliales. La seconde période est caractérisée par la présence presque exclusive de lymphocytes. Comme on n'est guère appelé à ponctionner l'épanchement qu'à ce moment, c'est presque toujours la formule lymphocytique qui est constatée.

La cytologie nous permet ainsi de préciser au lit du malade l'évolution anatomique de la pleuro-tuberculose.

Pleurésies aseptiques sans néo-membrane des brightiques ou des cardiaques. — Nous avons montré que ces épanchements sont caractérisés par la présence de placards endothéliaux résultant parfois du groupement de huit à dix cellules, desquamées en lambeau. Elles forment alors une masse à contour polycyclique ; chaque élément s'y distingue par son noyau, mais ses limites sont impossibles à discerner par les procédés de

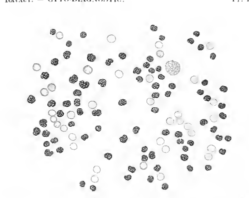


Fig. 1. — Formule cytologique d'un cas de pleuro-tuberculose primitive à la période d'état. Réaction à type lymphocytique.

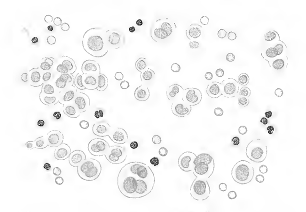


Fig. 2. — Formule cytologique d'une pleurésie aseptique chez un brightique Réaction à type endothélial.

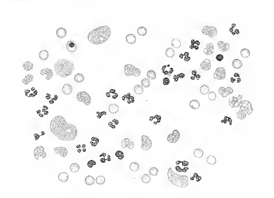


FIG. 3. — Formule cytologique d'une pleurésie pneumococcique séro-fibrineuse. Réaction à type polynucléaire. Grosses cellules uninucléées en macrophagie.

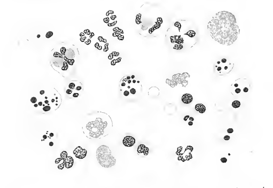
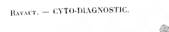


FIG. 4. — Formule cytologique d'une pleurésie pneumococcique séro-fibrineuse. Polynucléaires en kariolyse.



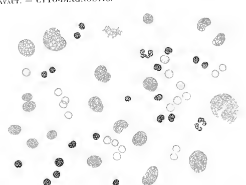


Fig. 5. — Formule cytologique d'une pleurésie cancéreuse. A droite quelques éléments en kariokynèse.

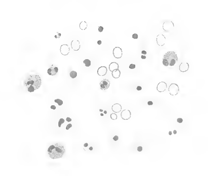


Fig. 6. — Éosinophilie pleurale.

coloration usuelle. Les cellules endothéliales apparaissent souvent isolées et parfois soudées deux par deux.

Les placards sont très confluents, lorsque l'épanchement est jeune ; ils diminuent de nombre au fur et à mesure que l'épanchement vieillit et peuvent être encadrés alors par des lymphocytes ou des polynucléaires.

On ne saurait trop insister sur l'importance des placards endothéliaux, même peu nombreux, persistant dans un épanchement à évolution lente et insidieuse. Leur présence suffit en clinique à faire penser qu'un épanchement, riche en polynucléaires ou même en lymphocytes, survenu chez un cardiaque, n'est pas d'origine tuberculeuse.

Ces pleurésies, surtout chez les cardiaques, n'ont pas toujours une évolution régulière et uniforme : des incidents divers peuvent déterminer dans le poumon des congestions et des infarctus, qui, retentissant sur la plèvre, détermineront des modifications de la formule cytologique. Aux cellules endothéliales et aux lymphocytes se surajoute alors un nouvel élément, le polynucléaire, comme l'ont montré MM. Barjon et Cade, et comme nous l'avons constaté nous-même dans plusieurs cas. Lorsque la congestion est peu intense, les polynucléaires sont peu nombreux, mais au fur et à mesure qu'elle augmente, la quantité de ces derniers devient plus considérable. Les pleurésies déterminées par des infarctus pulmonaires sont les plus riches en ces éléments.

La présence des polynucléaires trahit alors l'état congestif de la plèvre consécutif à l'inflammation du poumon sous-jacent ; elle est due à une poussée diapédétique à travers les vaisseaux. L'examen cytologique du liquide traduit ainsi l'état anatomique et de la plèvre et du poumon.

Pleurésies septiques. — Les pleurésies pneumococciques en représentent le type. Le liquide de ces pleurésies est caractérisé avant tout par la présence de polynucléaires neutrophiles en abondance. Même d'aspect séreux, ces pleurésies sont déjà histologiquement purulentes.

Les cellules endothéliales que l'on peut observer dans ces épanchements, à leur début seulement, s'altèrent vite, se séparent les unes des autres et prennent rapidement un aspect tel qu'on ne peut les distinguer des gros mononucléaires. Un certain nombre de ces grandes cellules vont jouer le rôle de macrophages, et il est presque constant, dans ces pleurésies pneumococciques, de rencontrer un assez grand nombre de grandes cellules isolées, dont le protoplasma contient et digère des polynucléaires et même des globules rouges plus ou moins altérés. Quelques-uns de ces polynucléaires se colorent encore bien, d'autres sont à peine teintés et ne présentent que des vestiges de leurs noyaux. En outre, on constate parfois une phagocytose microphagique plus banale exercée par les polynucléaires sur les agents microbiens. Dans un travail avec MM. Widal et

Dopter nous avons insisté spécialement sur l'aptitude macrophagique des cellules endothéliales et montré les liens qui les unissent aux gros mononucléaires.

Il faut, en outre, noter dans ces épanchements les altérations très fréquentes des polynucléaires, qui présentent toutes les modifications décrites sous le nom de karyolyse. On rencontre souvent dans le champ de la préparation des masses protoplasmiques présentant à leur centre une, deux, trois boules, quelquefois davantage, d'autant plus petites qu'elles sont plus nombreuses. Ces boules représentent les fragments du noyau. Lorsque la boule est unique, elle est centrale, et pour peu que le protoplasma se rétracte on pourra confondre le polynucléaire altéré avec un lymphocyte ; cependant, si l'on fait des colorations au triacide d'Ehrlich, on constate des granulations neutrophiles autour de ce noyau. Il faut être prévenu de ces altérations, afin de ne pas prendre certains polynucléaires altérés pour des lymphocytes ou des myélocytes mononucléés neutrophiles.

Pleurésies cancéreuses. — Dans un cas de pleurésie cancéreuse, nous avons trouvé dans le liquide de nombreux placards endothéliaux, quelques lymphocytes, des globules rouges, mais surtout de nombreuses cellules d'un volume beaucoup plus considérable que celui des cellules endothéliales, et qui par leur nombre et leur taille surprenante fixaient aussitôt l'attention. Examinés à l'état frais, entre lame et lamelle, les éléments étaient remplis de granulations réfringentes, et çà et là apparaissaient des vacuoles rappelant celles que l'on constate dans le protoplasma des cellules endothéliales en voie de destruction. Par les colorations, le protoplasma de ces cellules était comparable à une sorte d'écumoire, et le noyau présentait sur un grand nombre de ces éléments des figures de karyokinèse. Il est très probable qu'il s'agit là de cellules cancéreuses tombées dans le liquide pleural à la suite de la rupture d'un lymphatique. Ces cellules étaient devenues monstrueuses par hydropisie.

On ne saurait s'attendre à constater ces cellules caractéristiques dans toutes les pleurésies néoplasiques : elles manquaient deux fois sur trois cas observés par nous. M. Marcel Labbé et d'autres auteurs ont publié des observations semblables.

Éosinophilie pleurale. — Nous avons observé quatre cas d'éosinophilie pleurale survenus dans des conditions très différentes. Le pourcentage des éosinophiles dans la formule leucocytaire de l'exsudat variait de 14, à 23, 54 et 56 pour 100, suivant les cas.

MM. Barjon et Cade ont depuis rapporté des faits semblables.

Il est difficile de déterminer par l'inoculation la nature de ces épanchements. Leur toxicité est, en effet, telle que les cobayes meurent très rapidement, dans les premiers jours qui suivent l'inoculation. Dans un cas de

pleurésie éosinophilique survenue chez un typhique, un cobaye, qui avait cependant survécu, fut sacrifié le 30e jour, sans qu'on trouvât aucune lésion tuberculeuse à son autopsie.

Depuis MM. Widal et Froin ont observé une pleurésie à éosinophiles chez un brightique. La formule leucocytaire révélait 90 pour 100 d'éosinophiles. Des cobayes inoculés dans le péritoine avec 20 centimètres cubes de liquide survécurent. Ils furent sacrifiés après trente jours; on ne leur trouva aucune lésion tuberculeuse.

L'éosinophilie pleurale peut exister pour son propre compte, sans qu'il y ait éosinophilie sanguine proportionnée; il y a là comme une sorte d'éosinophilie locale. Dans le cas précédent, le sang renfermait au contraire 15 pour 100 d'éosinophiles.

C'est la cytologie qui nous a révélé cette forme spéciale d'épanchement à éosinophiles. L'avenir nous dira plus exactement quelle place elle occupe en nosographie.

Interprétation pathogénique de la formule cytologique. — Pourquoi le liquide des pleuro-tuberculoses, peu après leur apparition, ne contient-il pas de cellules endothéliales, alors que ces éléments soudés en placards existent constamment dans les épanchements des cardiaques ou des brightiques? C'est à l'anatomie pathologique qu'il nous faut demander la raison de ces différences.

Au cours de la pleuro-tuberculose se développe une néo-membrane fibreuse et épaisse qui recouvre la surface de la séreuse. Dès que la néomembrane est formée et complètement enkystée, elle empêche la desquamation endothéliale, en bloquant pour ainsi dire ces cellules et en entravant leur chute.

Dans les pleurésies non tuberculeuses, celles des cardiaques ou des brightiques par exemple, la plèvre, le plus souvent, est pour ainsi dire intacte; la séreuse n'est, en tout cas, pas recouverte d'une néo-membrane organisée et l'on ne trouve à sa surface que de minces dépôts fibrineux. En ce cas, l'endothélium altéré par la présence du liquide desquame abondamment et se répand dans l'épanchement où rien ne l'empêche de tomber. Le clinicien le retrouve sous la forme de ces placards, dont la persistance peut lui permettre d'écarter le diagnostic de pleuro-tuberculose.

Ces placards endothéliaux, desquamés dans les épanchements aseptiques des pleurétiques ou des cardiaques, peuvent y persister plus ou moins longtemps sans se désagréger, comme dans un liquide conservateur. Il en va tout autrement lorsque ces cellules endothéliales tombent dans un épanchement septique comme celui d'une pleurésie pneumococcique, par exemple. Nous avons vu comment, pour opérer la défense contre l'infection en absorbant microbes et microphages, ces cellules se désagrègent, s'iso-

lent, deviennent sphériques, prennent l'aspect de gros mononucléaires dont elles arrivent à partager la fonction macrophagique, et retournent ainsi probablement à leur origine. Avec MM. Widal et Dopter, nous avons insisté sur cette évolution de la cellule endothéliale dans les épanchements pathologiques des séreuses. Ces faits ont une portée générale qu'il est intéressant de mettre en relief : ils prouvent le rôle phagocytaire, si longtemps discuté, des éléments endothéliaux retournés à l'état de cellules indépendantes.

En plus des cellules endothéliales dont nous venons de voir la signification, on retrouve dans les épanchements séro-fibrineux des lymphocytes et des polynucléaires dont il faut, selon les cas, savoir apprécier la valeur. Le polynucléaire est un élément de diapédèse provenant des vaisseaux sanguins; c'est un élément de lutte, de défense, dont la présence dans la plèvre, comme ailleurs, est provoquée par une infection ou une inflammation aiguë. Le lymphocyte, au contraire, est l'élément banal, pour ainsi dire, du liquide pleural; il transsude en plus ou moins grande quantité, en même temps que la sérosité, et peut se trouver mêlé aux autres éléments dans toutes les variétés d'épanchements. Il faut se garder d'en faire un élément spécifique de la tuberculose, mais, pour les raisons anatomiques que nous avons exposées, sa présence presque exclusive, constatée après défibrination, n'en caractérise pas moins l'épanchement de la pleuro-tuberculose, c'est-à-dire de la plus fréquente des pleurésies.

b) Cyto-diagnostic de divers liquides de l'organisme (22, 40).

Ascite. — *Synovites.* — La cytologie du liquide péritonéal ne donne pas toujours des renseignements aussi précis que celle du liquide pleural. La contiguïté de l'intestin peut sans doute perturber, sous des influences diverses, surtout pendant la période de digestion, la formule leucocytaire du liquide épanché dans le péritoine. Dans le liquide de deux péritonites tuberculeuses à forme ascitique, MM. Widal et Froin ont cependant constaté une formule lymphocytique bien distincte de la formule endothéliale qui caractérise, en général, l'ascite cirrhotique.

Au cours des arthrites aiguës rhumatismales ou blennorragiques, après centrifugation du liquide visqueux retiré par ponction, on constate presque uniquement la présence des polynucléaires.

Hydrocèle et vaginalites. — Nos recherches, puis celles de MM. Tuffier et Milian, ont montré que l'étude cytologique du liquide épanché dans la vaginale peut fournir des résultats intéressants pour la clinique.

Dans les vaginalites dépendant d'une tuberculose du testicule, on ne

rencontre que des lymphocytes, à condition, toutefois, qu'il n'existe pas d'abcès du testicule ou de l'épididyme ouvert dans la séreuse.

Dans les vaginalites qui accompagnent les orchites infectieuses, on ne trouve que des polynucléaires.

Dans le liquide des kystes du cordon, on ne voit que des spermatozoïdes et aucun autre élément cellulaire. Dans les hydrocèles ordinaires, dites essentielles, on constate des placards endothéliaux, plus ou moins confluents, mêlés parfois à des globules rouges et à des lymphocytes peu nombreux. Cette formule, semblable à celle des pleurésies survenant chez des cardiaques ou des brightiques, est un argument contre l'origine infectieuse de cette variété d'hydrocèle, et plaide en faveur d'une origine purement mécanique. Le liquide est d'ailleurs toujours stérile et sans virulence pour le cobaye. Dans certains cas, ces cellules endothéliales peuvent jouer le rôle de macrophages : c'est ainsi que, dans une hydrocèle qui avait été ponctionnée quelques jours avant l'exploration cytologique, nous avons vu les cellules endothéliales bourrées de spermatozoïdes; il est probable qu'au cours de la première ponction l'aiguille avait blessé l'épididyme et mis ainsi en liberté les spermatozoïdes, qui avaient été rapidement phagocytés. Presque toutes les cellules desquamées contenaient dans l'intérieur de leur protoplasma, au centre d'un espace clair, de petits corps ovoïdes se colorant par les réactifs nucléaires ; quelques-uns d'entre eux étaient terminés par un filament très grêle, assez long pour sortir de la cellule qui les renfermait. Un certain nombre de cellules très altérées étaient en train de disparaître par ce processus phagocytaire intense.

Du fait de cette résorption des spermatozoïdes, le sérum du malade n'avait pas acquis la propriété d'immobiliser ou d'agglutiner ces éléments. M. Metchnikoff a d'ailleurs démontré que les spermatozoïdes restent immobilisés et indéfiniment insolubles dans le sérum sanguin chez un cobaye préalablement inoculé avec du sperme, alors que, dans la cavité péritonéale, ils deviennent la proie rapide des leucocytes, qui les digèrent dans leur intérieur.

c) **Cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien** (19, 24, 40).

De tous les caractères du liquide céphalo-rachidien qui peuvent être utilisés pour le diagnostic et pour l'interprétation pathogénique, les plus importants sont ceux que fournit l'examen cytologique.

Avec MM. Widal et Sicard, nous avons essayé de fixer les règles du cytodiagnostic de ce liquide.

La technique que nous avons proposée est encore plus simple que pour le liquide pleural, puisque la défibrination est inutile.

Il suffit de recueillir 3 à 4 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien dans un tube effilé et stérilisé. On centrifuge et l'on décante soigneusement, de façon à recueillir dans une pipette capillaire tout le culot, que l'on étale par gouttelettes sur trois lames.

A l'état normal, le liquide céphalo-rachidien ne contient que peu ou pas d'éléments cellulaires. Les lymphocytes, quand ils existent, sont très rares; on n'en compte jamais plus d'un ou deux, de loin en loin, par champ d'immersion.

A l'état pathologique, lorsque les méninges sont frappées d'inflammation ou simplement d'irritation, on voit apparaître, dans le liquide cérébro-spinal, des éléments figurés qui sont des lymphocytes ou des polynucléaires, Les lymphocytes sont parfois extrêmement rapprochés, se touchent les uns les autres et peuvent couvrir tout le champ du microscope. Il faut, en tout cas, pour conclure à la lymphocytose, que les éléments soient assez confluents, pour que l'hésitation ne soit pas possible. En adoptant le chiffre de trois à six éléments par champ, on est sûr d'être au-dessous de la vérité.

Méningite tuberculeuse. — On trouve des éléments cellulaires dans le liquide centrifugé provenant de sujets atteints de méningite tuberculeuse, alors même qu'il paraît avoir sa limpidité normale.

Nous avons montré que c'est la prédominance des lymphocytes qui frappe presque toujours, dès le premier coup d'œil jeté sur la préparation. Le fait, entrevu par Wentworth, avait été discuté par Bernheim et Moser. Parfois, les polynucléaires sont relativement nombreux, mais, dans ce cas encore, le pourcentage des éléments permet de compter un nombre de lymphocytes plus considérable qu'au cours des méningites cérébro-spinales.

Méningites cérébro-spinales. — Nous avons établi que la polynucléose caractérisait leur formule cytologique.

Lorsque ces méningites sont mortelles, la polynucléose persiste jusqu'à la fin et les éléments augmentent même de quantité. Lorsque les méningites évoluent vers la guérison, au fur et à mesure que disparaissent les germes microbiens, les polynucléaires diminuent de nombre, et les lymphocytes apparaissent alors peu à peu dans le liquide céphalo-rachidien. Les lymphocytes peuvent encore persister pendant longtemps, mais finissent par disparaître, comme l'ont démontré les observations recueillies en suivant notre technique par MM. Labbé et Castaigne, Sicard et Brécy, Griffon et Gandy, Apert et Griffon, Achard et Grenet, etc.

L'interprétation pathogénique est la suivante. Au début, quand sous

l'influence d'un microbe virulent il y a lutte dans le sac arachnoïdo-pie-mérien, on assiste à un exode de polynucléaires, qui représentent les éléments actifs, les microphages. Puis, quand la lutte est éteinte, les polynucléaires, n'ayant plus de raison d'être, font place aux lymphocytes, qui restent encore quelque temps les témoins de la scène qui vient de se passer et finissent par disparaître à leur tour.

A ces constatations sont superposables les faits pour ainsi dire expérimentaux que j'ai observés avec M. Aubourg sur le liquide céphalo-rachidien recueilli après rachicocaïnisation chirurgicale. Nous avons démontré que l'on assistait alors au développement d'une méningite aseptique attribuable à la non-isotonie de la solution aqueuse de cocaïne.

De tels faits n'auraient pu être précisés sans l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien. C'est encore grâce au cytodiagnostic que M. Sicard a pu dégager la forme ambulatoire de la méningite cérébro-spinale et que MM. Raymond et Sicard ont pu étudier les rapports de la méningite cérébro-spinale et de la paralysie infantile.

Le cytodiagnostic a trouvé encore ses applications dans l'étude des complications endocraniennes des otites et de nombreux processus méningés.

Cytologie du liquide céphalo-rachidien dans les maladies du système nerveux. — A la suite des recherches que nous venons d'exposer, il était naturel de se demander si, au cours des maladies chroniques du système nerveux, surtout quand leurs lésions offensent la méninge, le liquide céphalo-rachidien ne se peuplait pas également d'éléments figurés intéressants à connaître pour le clinicien.

La paralysie générale et le tabes étaient les maladies indiquées pour être étudiées avec la technique que nous avons instituée. Les recherches simultanées de R. Monod et les nôtres, en collaboration avec MM. Widal et Sicard, sont venues démontrer dans le liquide céphalo-rachidien, au cours de ces affections la présence d'éléments cellulaires constitués presque uniquement par des lymphocytes. Dans quelques cas seulement, on peut voir survenir des polynucléaires dont le nombre varie d'une ponction à l'autre. Cette apparition des polynucéaires coïncide, mais non toujours, avec des poussées congestives. La lymphocytose, qui est avant tout la formule caractéristique au cours de la paralysie générale et du tabes, peut être très précoce. Joffroy, MM. Babinski et Nageotte, et nous-même, en avons rapporté des exemples.

Dans nombre de cas où le diagnostic hésite entre une paralysie générale commençante et un état neurasthénique grave, entre un tabes au début et un pseudo-tabes par névrite périphérique, la présence ou l'absence de lymphocytes dans le liquide céphalo-rachidien pourra per-

mettre de trancher la question. Le fait a reçu de nombreuses confirmations en France et à l'étranger. Nous rappellerons seulement celles venues récemment des services d'Erb, de Siemerling, de Nissl et de Kræpelin, de Nonne, etc.

Il ne faut pas perdre de vue que le lymphocyte dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas plus un élément spécifique du tabes ou de la paralysie générale qu'il ne l'est de la tuberculose méningée. Il est le témoin d'un simple processus d'irritation. Le polynucléaire seul trahit par sa présence un état congestif ou inflammatoire ; il ne peut venir, par diapédèse, que des vaisseaux sanguins.

Nous reprendrons dans la deuxième partie de ce travail l'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques.

Nous avons montré, d'autre part, avec M. Widal, que l'on trouvait des lymphocytes et parfois aussi des polynucléaires dans les méningomyélites dues à des infections aigues, comme la fièvre typhoïde.

Lorsque la lésion d'une myélite est purement centrale et lorsque l'irritation méningée fait défaut, la lymphocytose peut manquer.

Nous avons constaté également la réaction lymphocytaire dans un cas de tumeur cérébrale effleurant la méninge. Il en est tout autrement chez les malades atteints de néoplasmes cérébraux, évoluant sans déterminer d'excitation pie-mérienne : l'examen cytologique reste alors négatif.

De même, chez les malades atteints de mal de Pott, d'hystérie, d'épilepsie, de neurasthénie, de polynévrite classique, le liquide céphalo-rachidien est vierge de tout élément, à moins qu'une complication déterminant une irritation méningée ne provoque de la lymphocytose : ainsi, chez certains malades atteints de zona, MM. Brissaud et Sicard ont, contrairement à ce que l'on aurait pu penser, constaté une lymphocytose rachidienne.

Nous avons constaté avec M. Darré des faits semblables à propos des herpès génitaux et de certaines variétés d'herpès rédicivant.

Nous avons noté l'absence de lymphocytose rachidienne au cours de toute une série de maladies infectieuses, telles que la tuberculose sous toutes ses formes, la fièvre typhoïde, l'érysipèle de la face ; nous l'avons cependant observée discrète dans quelques cas de pneumonie avec délire. M. R. Monod, puis MM. Chauffard et Boidin, ainsi que M. Dopter, ont fait de plus une constatation inattendue et ont montré que le virus ourlien, comme celui de la syphilis, semble avoir une prédilection marquée pour les méninges, en dehors même de toute manifestation clinique du côté de l'encéphale.

En résumé, l'examen cytologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre nous permet de recueillir, pendant toute la durée de la maladie, des renseignements précieux sur les réactions qui se passent

dans le liquide pleural; il nous apporte ainsi un symptôme anatomique qui, sur le vivant, permet d'apprécier la nature des réactions de la séreuse, d'en évaluer l'intensité et même de préciser la période de la maladie.

Le même symptôme anatomique est fourni par l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien. La présence des lymphocytes dans le liquide permet de distinguer la méningite tuberculeuse de la méningite cérébro-spinale aiguë, du méningisme de Dupré et de la plupart des maladies aiguës qui peuvent la simuler; de même, l'abondance des lymphocytes peut, en révélant une lésion méningée au cours de divers processus chroniques, aider à résoudre au point de vue du diagnostic et de la pathogénie divers problèmes posés par la clinique.

2° Étude bactériologique des pleurésies tuberculeuses.

a) Cultures (31).

De l'étude bactériologique de 95 liquides pleuraux nous concluons que, l'on ne doit considérer comme pathogène un microbe révélé par les cultures, qu'après s'être assuré d'une façon quelconque que le bacille de Koch ne peut être incriminé, car des pleurésies tuberculeuses peuvent être infectées secondairement par un autre microbe. Suivent des recherches sur le pouvoir bactéricide du liquide pleural.

b) Inoculations (31).

Les inoculations de liquides provenant de pleuro-tuberculoses primitives au cobaye nous ont donné 48,5 pour 100 du résultat positif et les pleurésies des tuberculeux 77 pour 100.

Nous insistons sur les caractères de la tuberculose expérimentale et la nécessité de trouver des bacilles de Koch à l'autopsie du cobaye, car bien des lésions, en particulier certaines cirrhoses du cobaye, simulent la tuberculose expérimentale, ne contiennent pas de bacille de Koch et ne se réinoculent pas en série.

Nous décrivons les phénomènes toxiques que déterminent les inoculations au cobaye de certains liquides pleuraux et les variations de cette toxicité au cours de l'évolution de la pleurésie. Ces recherches

concordent avec celles de M. Paul Courmont, qui a fait cette étude par injection intra-veineuse de ces liquides au lapin.

c) **Agglutination du bacille de Koch** (28, 51).

Nous avons eu l'occasion de rechercher l'agglutination du bacille de Koch par des liquides pleuraux de natures diverses au moyen du bacille de MM. Arloing et Courmont.

Nous avons obtenu les résultats suivants : sur 11 pleurésies idiopathiques ou *a frigore* et dont la nature est tuberculeuse, la séro-réaction a été positive 9 fois, douteuse 1 fois, négative 1 fois.

Sur 2 pleurésies de phtisiques : 2 résultats négatifs.

Sur 11 pleurésies diverses dont aucune n'était tuberculeuse : 11 résultats négatifs.

Ces faits nous montrent que cette séro-réaction, faite avec les soins et les précautions nécessaires, peut fournir des renseignements précis sur la nature d'un épanchement pleural.

5° ÉTUDE CHIMIQUE DU LIQUIDE PLEURAL ET DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

a) **Perméabilité pleurale** (16, 51).

En employant le salicylate de soude, nous avons pu constater que dans la pleuro-tuberculose primitive la perméabilité pleurale est diminuée alors que dans les pleurésies de cardiaques ou de brightiques, elle est conservée et même augmentée, mais, dès qu'il apparaît de la congestion pulmonaire, comme cela peut se voir dans les pneumococciques où l'hépatisation pulmonaire peut persister encore quelques jours, la perméabilité se trouve diminuée. Il faut donc, nous semble-t-il, tenir un grand compte de l'état du poumon sous-jacent, en dehors de toute lésion pleurale. Aussi, avec MM. Ramond et Tourlet, Castaigne, qui daos des recherehes semblables avaient employé le bleu de méthylène, nous avons pu dire qu'une perméabilité pleurale restée normale permet de penser qu'il ne s'agit pas de pleurésie tuberculeuse primitive : une perméabilité pleurale diminuée, au cours d'une pleurésie à évolution lente et insidieuse, doit faire penser à la tuberculose mais ne permet pas de l'affirmer. .

b) Cryoscopie et dosage des chlorures dans le liquide pleural, le sérum et les urines des pleurétiques (25, 31).

La comparaison des points cryoscopiques du sérum et du liquide pleural ne nous ayant pas donné de résultats précis sur l'évolution d'une pleurésie, nous avons recherché les variations du NaCl urinaire et du rapport $\frac{\Delta}{NaCl}$. Nous avons pu constater que dans toute pleurésie en voie d'augment, le NaCl diminue et ce rapport s'élève. Dans toute pleurésie stationnaire, ces chiffres ne varient pas ou varient peu. Enfin, dans toute pleurésie en voie de régression, le NaCl augmente et le rapport diminue.

Ce sont là des recherches faciles à faire dans tout laboratoire, et aussi intéressantes pour le physiologiste que pour le clinicien ; elles renseignent sur l'évolution d'un épanchement et peuvent de ce fait entrer en ligne de compte quand il s'agira de déterminer le moment d'une intervention.

c) Cryoscopie du liquide céphalo-rachidien (20).

Après avoir déterminé le point cryoscopique du liquide céphalo-rachidien normal souvent hypertonique par rapport au sérum sanguin, nous avons étudié la concentration moléculaire au cours de la méningite tuberculeuse. En pareil cas, 8 fois sur 10, le liquide était hypotonique et congelait au-dessus de — 0,56°. Par contre, dans deux cas, le liquide congelait à — 0,62 et — 0,64.

Dans un cas de méningite cérébro-spinale, le liquide céphalo-rachidien congelait à — 0,55, tandis que le sérum sanguin congelait à — 0,71. Le liquide céphalo-rachidien était donc hypotonique par rapport au sérum sanguin.

Cette hypotonie fréquente du liquide céphalo-rachidien au cours des méningites est un fait intéressant à noter.

En dehors des méningites, le liquide céphalo-rachidien est au contraire, en général, en état d'hypertension. Cette hypertension est variable d'un sujet à l'autre, variable même d'un jour à l'autre chez le même sujet, si bien que le liquide est parfois presque en état d'équilibre osmotique avec le sérum sanguin.

d) Recherches sur la coagulation du liquide pleural et du liquide céphalo-rachidien. Syndrome de coagulation massive avec xanthochromie (31, 51).

On a proposé d'utiliser dans la recherche de la nature d'un épanchement pleural l'importance du coagulum fibrineux qui se forme au sein du liquide laissé au repos. Nous avons pu constater que, loin d'être en rapport avec la nature de la pleurésie, les variations de la quantité de fibrine contenue dans un épanchement séro-fibrineux sont beaucoup plus en rapport avec l'activité et le degré de vitalité des leucocytes contenus dans le liquide qu'avec la nature de l'épanchement; l'intégrité des leucocytes étant la condition nécessaire pour la formation de la fibrine, on conçoit que les pleurésies qui pendant toute leur durée restent riches en globules blancs vivants, soient en même temps très fibrineuses et évoluent vers l guérison.

Il en est de même pour le liquide céphalo-rachidien, et la production d'un coagulum fibrineux au sein du liquide est une preuve de l'intensité des phénomènes inflammatoires.

Dans le même ordre d'idées, nous avons observé avec M. Cestan la coagulation en masse d'un liquide céphalo-rachidien de coloration jaune chez une malade atteinte de pachy-méningo-myélite du cône terminal. Ce syndrome, décrit sous le nom de syndrome de Froin, qui a eu le mérite de le signaler le premier, a été observé depuis à plusieurs reprises.

Nous pensons que dans des cas semblables cette coagulation en masse est le fait d'une double coïncidence anatomique : inflammation méningée en activité, d'une part, et hémorragie méningée, d'autre part. Ces deux actes morbides peuvent être contemporains et vraisemblablement réaliser, dans ces conditions, la méningite fibrineuse hémorragique de M. Babinski; ou bien se faire indépendamment, et le plus souvent, nous semble-t-il, c'est une hémorragie qui vient compliquer un foyer de méningo-myélite en activité. Ces hémorragies peuvent être comparées, dans ce dernier cas, à celles qui se produisent au cours des affections de certaines séreuses (vaginale, plèvre, etc.).

Comme on le voit, cette pathogénie des coagulations en masse du liquide céphalo-rachidien n'est pas encore élucidée; aussi nous a-t-il paru intéressant de contribuer à son étude en rapportant un fait complètement étudié.

e) **Recherches sur les albumines du liquide céphalo-rachidien** (45).

Avec MM. Widal et Sicard nous avons, dans la même séance de la Société de Neurologie (2 avril 1905) que MM. Guillain et Parant, publié simultanément nos recherches sur les albumines du liquide céphalo-rachidien au cours du tabes de la paralysie générale et de certains processus méningés chroniques. On peut rechercher l'albumine totale au moyen de la chaleur, ou bien isoler la globuline, en la précipitant par le sulfate de magnésie, de la sérine. A notre avis, la recherche de l'albumine totale par la chaleur renseigne tout autant que la recherche séparée de la globuline et de la sérine, et la simple ébullition de quelques centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien dans un tube à essai donne des résultats suffisamment nets. Nous avons pu constater la présence d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints de tabes, paralysie générale, méningo-myélite.

Depuis lors, j'ai étendu ce procédé de recherches au liquide céphalo-rachidien des syphilitiques et j'exposerai plus loin l'importance de cette réaction dans l'étude des localisations nerveuses de la syphilis.

Ces résultats ont été confirmés de toutes parts, surtout en Allemagne, mais sous prétexte que Nonne a employé le sulfate d'ammonium, cette réaction s'y appelle réaction de Nonne-Apelt ou phase I de la réaction de Nonne-Apelt. Plus récemment, Noguchi s'est servi avec succès de l'acide butyrique pour l'étude de cette réaction des albumines.

f) **Recherches sur la pigmentation du liquide céphalo-rachidien** (55).

Avec MM. Widal et Sicard nous avons constaté qu'au cours de certains ictères foncés et chroniques le liquide céphalo-rachidien est coloré en jaune par un pigment dérivé de la bile et qui ne donnait dans ces cas ni les réactions des sels biliaires, ni celles des pigments biliaires.

4° Étude expérimentale des pleurésies et des méningites (25, 19).

Avec MM. Widal et Sicard, nous avons étudié les réactions cytologiques produites expérimentalement par l'injection de divers microbes dans la plèvre ou dans l'espace sous-arachnoïdien. Les résultats n'ont qu'un intérêt secondaire, car ils se superposent à ceux que l'on observe en clinique.

III. — RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES ET CLINIQUES

1° PNEUMOCOQUE.

Pneumopathie à microbe voisin du pneumocoque (1).

Observation d'un pneumonique intéressante surtout au point de vue anatomique et bactériologique. L'autopsie permit de constater des lésions diffuses de tous les éléments du poumon. L'importance des lésions conjonctives, si rares d'ordinaire dans les pneumonies et les broncho-pneumonies aiguës, était manifeste et l'on avait affaire à un véritable phlegmon du poumon, au premier degré d'une lésion qui eût abouti, si elle avait été plus lente, à une destruction du tissu conjonctif interlobulaire, à une pneumonie disséquante. L'agent pathogène cause de cette affection était d'ailleurs différent des microbes ordinaires des pneumonies; il s'agissait d'un microbe spécial, voisin du pneumocoque, mais en différant par de nombreux caractères que nous développons.

2° BACILLE DE KOCH ET SES VARIÉTÉS.

Sur une nouvelle tuberculine (5).

Le bacille de la tuberculose des poissons, découvert par Dubard, sécrète une toxine dont les propriétés sont analogues en grande partie à celles de la tuberculine extraite des cultures en bouillon du bacille de Koch.

De ce bacille nous avons extrait avec M. Ramond une tuberculine dont les propriétés, tant physiques que biologiques, démontrent sa proche parenté avec la tuberculine humaine, et, comme conséquence, il est évident que ce bacille, isolé par Dubard, doit appartenir à la même grande famille bactérienne des bacilles tuberculeux.

Virulence du bacille tuberculeux aviaire vis-à-vis des animaux à sang froid (6).

Reprenant les expériences de Auché et Hobbs sur la tuberculose expérimentale des grenouilles par les inoculations de tuberculose humaine, nous avons été amenés, avec M. Ramond, à inoculer comparativement à des grenouilles des bacilles de tuberculose humaine et aviaire, et de la tuberculose des poissons, puis d'autre part à leur injecter de la toxine tirée des cultures de ces trois espèces de bacilles.

Avec les inoculations de bacilles, nous avons constaté que de ces trois tuberculoses, l'aviaire était la plus meurtrière pour la grenouille : plusieurs grenouilles survécurent entre trois semaines et un mois et demi à des inoculations de bacille tuberculeux humain, et de bacille de la tuberculose des poissons, tandis que toutes celles qui furent inoculées avec de la tuberculose aviaire périrent dans un délai de deux à huit jours.

De même avec la toxine tirée de la culture de ces bacilles, plusieurs grenouilles inoculées avec la toxine tuberculeuse, soit de l'homme, soit des poissons sont encore vivantes; alors que celles qui ont été inoculées avec de la toxine aviaire sont mortes dans un délai de huit jours à trois semaines.

Action des microbes sur le développement du bacille de la tuberculose (9).

Avec M. Ramond nous avons pu constater que, dans les cultures, l'adjonction de germes saprophytes entrave le développement du bacille de Koch, alors qu'au contraire chez le cobaye l'inoculation du bacille de Koch et de bacilles active l'évolution de la tuberculose expérimentale.

Nous pensons qu'au sein d'un milieu de culture, les microbes vulgaires absorbent rapidement les principes nutritifs et l'oxygène, mis à leur disposition, et sécrètent des substances toxiques, que l'expérimentation nous a démontré être défavorables à la pullulation du bacille de Koch; aussi celui-ci, gêné dans son développement par les poisons bactériens, n'ayant plus à sa disposition des matériaux nutritifs suffisants, cesse-t-il de végéter, sans pour cela perdre sa vitalité.

Dans l'organisme, au contraire, le bacille de Koch dispose d'aliments et d'oxygène sans cesse renouvelés, les produits de sécrétion des microbes associés sont éliminés par l'expectoration ou neutralisés. Le seul

obstacle au développement du bacille tuberculeux provient de la mise en œuvre de la phagocytose; mais celle-ci, entravée précisément par les microbes associés qui épuisent une grande partie de son activité, n'oppose qu'une faible résistance au bacille de Koch et à ses toxines puissantes. De sorte que la tuberculose se développe plus rapidement.

D'ailleurs, il est facile de trouver des exemples analogues en pathologie : le bacille du tétanos ne produit le tétanos hypertoxique et mortel qu'en présence de bactéries banales; le bacille d'Eberth récupère une virulence considérable s'il est inoculé concurremment avec des bacilles morts ou inoffensifs (Chantemesse, Sanarelli).

Il nous semble donc rationnel de croire que les associations bactériennes favorisent le développement du bacille de Koch dans l'organisme.

Les bacilles pseudo-tuberculeux (21).

Revue générale publiée en 1900 sur les nombreux bacilles ayant les caractères et les réactions du bacille de Koch et les moyens de les reconnaître et les différencier.

3° BACILLE D'EBERTH.

Pleurésies typhoïdiques (10).

Observation de deux pleurésies survenues au cours de la fièvre typhoïde. Dans les deux cas, les épanchements accompagnaient des lésions pulmonaires; le liquide était hémorragique, puis devint purulent, dans un cas. Il contenait en culture pure le bacille d'Eberth et se montrait très toxique pour le cobaye.

Les deux malades ont guéri sans aucune complication.

Localisation du bacille d'Eberth chez des typhiques sur des organes préalablement lésés (32).'

Chez deux typhiques présentant antérieurement à la fièvre typhoïde, l'un une adénite cervicale, l'autre un kyste de l'ovaire, nous avons vu pen-

dant la convalescence se produire la suppuration de l'adénite et du kyste de l'ovaire. Les cultures donnèrent du bacille d'Eberth.

Ces faits montrent que les localisations infectieuses ne sont pas l'effet du pur hasard; elles doivent être régies par des conditions anatomiques ou humorales qui échappent le plus souvent à l'observation clinique.

4° BACILLE DE LA DYSENTERIE.

Une épidémie de dysenterie bacillaire chez des macaques.

En septembre 1905 apparut subitement, chez des singes que nous avions depuis plusieurs mois à l'hôpital, une épidémie spontanée de dysenterie. Signes et lésions classiques de dysenterie. L'étude bactériologique permit d'isoler un bacille identifié par l'agglutination avec le bacille de Flexner.

Ces infections latentes sont intéressantes à constater chez l'animal, car elles sont comparables à des faits de pathologie humaine récemment étudiés à propos de la fièvre typhoïde et de la dysenterie bacillaire.

5° RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES SUR LES PHLÉBITES TUBERCULEUSES ET SYPHILITIQUES.

Recherches expérimentales sur la phlébite des tuberculeux (18).

Chez trois tuberculeux, nous avons vu survenir des phlébites à la période cachectique de la tuberculose pulmonaire et persistant jusqu'à la mort. Le début en est lent et progressif, l'évolution silencieuse, les symptômes atténués, peu douloureux.

Anatomiquement, ce sont des phlébites généralement très étendues remontant souvent dans la cavité abdominale, mais qui cependant n'arrivent pas à être bilatérales, car les lésions, bien que progressives, vont très lentement et persistent jusqu'à la mort du malade; elles sont donc bien différentes de certaines phlébites qui, elles aussi, peuvent être très étendues, mais qui, évoluant plus rapidement, passent facilement d'un côté à l'autre.

Histologiquement, nous n'avons observé que les lésions banales de

phlébites infectieuses ordinaires, sans aucun foyer de lésions tuberculeuses, fait du reste signalé dans les phlébites tuberculeuses.

Bactériologiquement, nous n'avons pu, sur des coupes en série, déceler la présence du bacille de Koch, mais, d'autre part, nous n'avons jamais rencontré aucun autre agent pathogène; les cultures, d'ailleurs, ne nous ont donné aucun résultat.

Expérimentalement, enfin, les veines, prélevées aseptiquement, quelques heures après la mort, et réduites en fines particules ainsi que le caillot qu'elles contenaient, ont été inoculées au cobaye sous la peau et dans le péritoine : trois fois, sur les trois cas expérimentés, les animaux sont morts rapidement de tuberculose généralisée.

Nous avons pu reproduire expérimentalement ces phlébites. Ces faits démontrent bien l'origine tuberculeuse des phlébites des tuberculeux, ce qui avait été contesté.

Phlébites syphilitiques secondaires multiples des membres. Démonstration de la présence du spirochète dans la paroi veineuse par l'examen microscopique et l'inoculation expérimentale au singe (80).

Comme dans le cas précédent, la recherche directe du parasite et l'inoculation positive obtenue chez le singe nous ont permis de reconnaître la nature véritable de la phlébite syphilitique.

Cette observation sera détaillée à la deuxième partie.

6° RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES SUR L'ASEPSIE DES MAINS EN CHIRURGIE (30).

Sur la demande de MM. Walther et Delbet, j'ai fait une série de recherches bactériologiques sur l'asepsie des mains en chirurgie.

Après de nombreuses expériences, j'ai pu constater qu'il était possible d'obtenir une désinfection absolue des mains qui ont été souillées préalablement par différents microbes connus dans leur virulence, tant aérobies qu'anaérobies.

Le résultat de ces travaux a été publié dans le volume de MM. Delbet et Bigeard sur l'asepsie opératoire.

IV. — RECHERCHES SUR LA RACHIANESTHÉSIE ET LA RACHICENTÈSE

1° Rachianesthésie (27, 37, 42, 66).

Dans une série de recherches dont les premières datent de 1901, nous avons démontré, avec MM. Guinard et Aubourg, que les accidents consécutifs à la rachicocaïnisation (céphalée, hyperthermie, symptômes méningitiques, etc...) devaient être attribués à des inflammations méningées parfois assez intenses pour troubler le liquide céphalo-rachidien et y produire une coagulation fibrineuse. Ces réactions guérissent, mais mettent plusieurs semaines à disparaître et sont très améliorées par des ponctions lombaires répétées.

Nous avons reconnu que l'eau des solutions (car on employait alors des solutions de cocaïne à 1 pour 100 dont on injectait plusieurs centimètres cubes) était, par son défaut d'isotonie avec le liquide céphalo-rachidien, la cause de ces accidents. Chez deux malades, nous avions reproduit les mêmes accidents cliniques, et les réactions rachidiennes par injection de 2 centimètres cubes d'eau, pratiquant en somme une rachicocaïnisation sans cocaïne. Cette expérience capitale mettait ainsi en lumière l'existence d'une méningite aseptique due au défaut d'isotonie de la solution injectée.

Depuis lors, nous avons proposé l'emploi pour la rachianesthésie, soit de solutions rendues isotoniques par l'adjonction de chlorure de sodium, soit de solutions anesthésiques concentrées. C'est d'après ces principes qu'ont été faites depuis toutes les solutions employées dans la pratique de la rachianesthésie.

Pour perfectionner encore l'usage de cette méthode, nous avons utilisé des solutions très concentrées qui, injectées à doses minimes ne diffusent pas et, du fait de leur densité, tombent au fond du cul-de-sac arachnoïdien. Dans ces conditions, l'anesthésie est très limitée et se superpose aux anesthésies qui se voient dans les syndromes de la queue de cheval. Ce procédé ne détermine pas plus d'accidents qu'une simple ponction lombaire.

Ces faits montrent l'importance du titrage exact des solutions que l'on injecte dans la cavité sous-arachnoïdienne, car cette voie thérapeutique est encore susceptible de nombreuses applications.

2° **Rachicentèse** (57, 58, 65, 75, 79).

Avec M. Thibierge, nous avons étudié d'abord les effets de la ponction lombaire sur le prurit et, en particulier, sur le prurit du lichen plan, puis sur certaines éruptions érythémateuses ; ces recherches seront plus longuement exposées dans la deuxième partie.

Avec M. Pagniez, nous avons cherché à élucider comment agissait la ponction lombaire dans ces cas, et nous avons pu constater de grosses modifications dans le nombre desglobules rouges avant et après les ponctions. Il paraît donc que la rachicentèse détermine des modifications dans l'équilibre circulatoire.

Dans cet ordre d'idées, nous avons étudié, avec MM. Gastinel et Velter, les effets de la ponction lombaire chez des malades présentant un syndrôme morbide assez spécial caractérisé par des troubles visuels, de l'hypertension artérielle et des lésions cutanées prurigineuses. Chez ces malades, nous avons pu, par une ou deux ponctions lombaires, améliorer simultanément ces trois phénomènes. Ces faits nous paraissent assez nets pour constituer le point de départ de recherches que nous nous proposons de poursuivre.

Enfin, dans un petit volume (79), nous avons étudié et discuté, sous le titre de *la Rachicentèse*, les indications thérapeutiques de la ponction lombaire.

DEUXIÈME PARTIE

MALADIES CUTANÉES ET VÉNÉRIENNES

I. — RECHERCHES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES

1° La nature et les lésions de l'érythème induré (8).

Nous avons eu l'occasion d'étudier avec M. Thibierge, en 1897, trois cas d'érythème induré de Bazin dont l'étude anatomique et expérimentale a servi de base à ce mémoire.

Au point de vue clinique, nos trois malades étaient des jeunes filles de 15 à 24 ans dont les lésions représentaient le type parfait de la maladie décrite par Bazin.

Au point de vue anatomique, les lésions étaient caractérisées par des nodules inflammatoires pour lesquels les lésions vasculaires, la présence de cellules géantes, l'infiltration spéciale du tissu cellulo-graisseux, imposaient le diagnostic de lésions tuberculoïdes.

Au point de vue expérimental, l'inoculation au cobaye a donné dans l'un de ces cas une tuberculose expérimentale typique, bien que dans les tissus l'examen bactériologique n'ait pas permis de voir le moindre bacille de Koch.

Au moment où nous faisions ces recherches, les lésions histologiques auraient pu suffire à elles seules pour faire supposer la nature tuberculeuse de l'érythème induré ; nous n'aurions cependant pas osé l'affirmer si le résultat des inoculations n'était venu confirmer cette hypothèse. Enfin, devons-nous considérer comme un argument contre notre hypothèse l'absence de bacille de Koch sur les coupes que nous avons examinées ?

Nous ne le pensons pas, car avec de la patience, peut-être aurions-nous pu en trouver, et, d'autre part, on sait combien, en matière de tuberculose cutanée, cette recherche est décevante.

Au point de vue nosologique nous rapprochons l'érythème induré des gommes tuberculeuses. Comme elles, il débute par une nodosité sous-cutanée, située le plus souvent à l'union du derme et de l'hypoderme ; comme elles, il peut persister pendant longtemps à l'état de nodosité dure, sans réaction inflammatoire du derme ; comme elles aussi, il s'accompagne à un moment donné d'une rougeur des téguments ; comme les gommes enfin, l'érythème induré peut s'ulcérer.

A la vérité, ces caractères communs à l'érythème induré et aux gommes offrent, dans chacune de ces affections, quelques nuances symptomatiques ; ainsi, dans l'érythème induré, la rougeur est plus franche que dans les gommes ; dans ces dernières, elle est souvent livide et elle précède de peu l'ulcération, tandis que, si l'on en croit la terminologie de l'affection et ses descriptions classiques, elle fait partie intégrante de l'érythème induré ; de plus, les nodosités de l'érythème se terminent le plus ordinairement par résorption, tandis que la gomme a plus grande tendance à suppurer.

Ces caractères différentiels sont en somme peu accusés ; à vrai dire ils traduisent plutôt des caractères évolutifs différents que des caractères anatomo-cliniques distincts, à telle enseigne qu'on voit parfois coïncider avec des lésions typiques d'érythème induré, des nodules dermo-hypodermiques, que, hors de cette coexistence, on n'hésiterait guère à qualifier de gommes.

Ces recherches ont été vérifiées et confirmées de tous côtés, tout particulièrement au Congrès de dermatologie de 1900, et plusieurs observateurs ont pu reproduire par l'inoculation de l'érythème induré au cobaye des lésions tuberculeuses typiques.

2° L'anite chancrelleuse. Étude sur les chancres mous de l'anus et du canal anal (75).

Sous le nom d'anite chancrelleuse, nous avons décrit avec M. Bord une affection spéciale de l'anus et du canal anal, déterminée par le bacille de Ducrey.

D'accord avec l'histologie, l'embryologie et la clinique, comme nous le verrons plus loin, nous appelons canal anal la région limitée en bas par la ligne ano-périnéale et en haut par la ligne ano-rectale passant par le sommet des colonnes de Morgagni.

En donnant ces limites au canal anal, nous avons pu voir, d'après les observations complètes, que tous les chancres mous décrits au niveau du rectum se rapportaient en réalité à des chancres du canal anal.

Inoculé dans cette région, le bacille de Ducrey peut y déterminer des lésions typiques. Les unes classiques, bien connues, sont les ulcérations chancrelleuses de l'anus, accompagnées ordinairement de leur condylome; elles sont visibles extérieurement, et il suffit de déplisser les plis radiés de l'anus, d'écarter les condylomes, pour voir les ulcérations situées à la face anale de chacun d'entre eux, remonter le plus souvent dans l'intérieur du canal anal; mais il est impossible d'en poursuivre l'étude tant est vive la douleur déterminée par cet examen. Grâce à l'anesthésie rachidienne, pratiquée selon la méthode que nous avons préconisée, il est facile de suivre l'ulcération, de la voir remonter dans le canal anal et parfois en recouvrir presque toute la surface. Ces dernières lésions n'ont pas été complètement décrites, et nous les étudions particulièrement dans ce mémoire. Il est important de les connaître, car elles sont extrêmement fréquentes, compliquant par leur extension les chancres mous de l'anus. Elles sont susceptibles de déterminer des lésions durables de cette région et d'aboutir, même parfois longtemps après, à un véritable rétrécissement du canal anal.

Nous n'insisterons pas sur les chancres mous de l'anus et leurs condylomes, qui sont bien connus ; il est plus intéressant de les suivre au niveau du canal anal.

Le chancre mou de l'anus propagé au canal anal peut se présenter sous différents aspects. Tantôt l'ulcération interne se continue comme une véritable fissure dans le sens longitudinal; tantôt, et c'est le cas le plus fréquent, elle s'étend sur le revêtement du canal anal, parallèlement aux valvules de Morgagni, formant une ulcération circulaire, haute de quelques millimètres, occupant parfois le quart de la circonférence totale du canal anal. Si les chancres mous sont multiples, comme c'est la règle, à chacun d'eux correspond une ulcération du canal anal. Son aspect est alors tout à fait typique : on reconnaît facilement les ulcérations excavées, paraissant d'autant plus creuses que les bords en sont plus saillants; le fond en est sanieux, saigne abondamment ; les bords sont irréguliers, déchiquetés ; entre les ulcérations le tissu est mamelonné, bourgeonnant, végétant, présentant parfois des élevures acuminées, saillantes comme de véritables éperons, donnant au doigt qui le touche une sensation de résistance fibreuse. Quelquefois, les lésions s'étendent jusqu'au bord libre des valvules de Morgagni et les entament ; dans un cas, nous avons vu l'ulcération les dépasser de quelques millimètres et atteindre la région intermé-

diaire entre le revêtement anal et la muqueuse rectale. Jamais nous n'en avons vu remonter sur la muqueuse rectale.

Outre ces signes locaux, se voient parfois des ganglions inguinaux et cruraux pouvant devenir le point de départ de bubons suppurés.

Les troubles fonctionnels ne sont pas toujours en rapport avec l'intensité et l'étendue des lésions, car ces ulcérations sont quelquefois peu dou loureuses, et relativement bien tolérées. Certains malades ne se plaignent

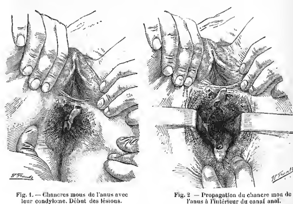


Fig. 1. — Chancres mous de l'anus avec leur condylome. Début des lésions.

Fig. 2 — Propagation du chancre mou de l'anus à l'intérieur du canal anal.

presque pas des chancres mous qu'ils présentent au niveau de l'anus; d'autres, au contraire, en souffrent péniblement. C'est d'abord une sensation de gêne, de tension permanente dans la région anale ; les selles sont douloureuses, et les matières assez souvent déformées, aplaties, rubanées quelquefois, sont recouvertes de sang et de muco-pus. Parfois, les douleurs de la défécation sont extrêmement violentes ; pour les éviter, certains malades évitent d'aller à la garde-robe, se constipent volontairement, diminuent leur alimentation ; aussi, du fait de cette dénutrition, peuvent-ils présenter des signes d'anémie et des troubles généraux plus ou moins graves.

Telles sont les lésions constatables au niveau du canal anal à la période d'état du chancre mou de l'anus.

Sous l'influence d'un traitement énergique, elles peuvent se cicatriser

et disparaître sans laisser de traces. Mais, méconnues le plus souvent, elles ne sont qu'imparfaitement traitées, qu'indirectement traitées, car, seul, le chancre mou de l'anus attire l'attention du médecin. A la longue, cependant, le revêtement du canal anal se décongestionne, les ulcérations s'aplanissent, paraissent moins sanieuses, leurs bords se nivellent et le tissu qui les sépare devient moins exubérant et moins saillant. Insensiblement, l'aspect de ce tissu s'unifie, mais se transforme en tissu fibreux. La dilatation est plus difficile ; le canal anal apparaît alors comme un con-

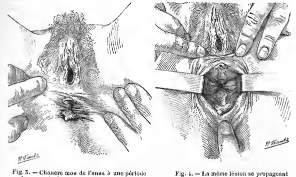


Fig. 3. — Chancre mou de l'anus à une période plus avancée de son évolution. Le condylome est moins saillant et l'ulcération est cicatrisée.

Fig. 4. — La même lésion se propageant à l'intérieur du canal anal.

duit lisse, blanchâtre, d'aspect vernissé, sur lequel les anciennes ulcérations, presque complètement cicatrisées, tranchent par leur teinte opaline ; lorsque la cicatrisation n'est pas complète, la dilatation nécessaire pour l'examen provoque à leur niveau des déchirures qui saignent facilement. Ces lésions présentent cet aspect plusieurs mois encore après le début des chancrelles anales.

Enfin, dans quelques cas, exceptionnels il est vrai, puisque nous n'avons pu faire semblable constatation que deux fois sur trente-deux malades examinés, le tissu du canal anal devient de plus en plus fibreux, et il se forme un véritable rétrécissement.

La thérapeutique de l'anite chancrelleuse à sa période ulcéro-condylomateuse est celle du chancre mou : la poudre d'iodoforme, le thigénol, etc., en applications externes et sur des mèches intra-anales, constituent le

meilleur mode de traitement. Si les condylomes par leur volume sont un obstacle à la défécation, si du fait des ulcérations les selles sont douloureuses, il sera facile, en utilisant la rachianesthésie, de sectionner les condylomes, de dilater l'anus et de cautériser les ulcérations. Enfin, s'il survenait des symptômes de sténose, la dilatation de l'anus nous a toujours donné d'excellents résultats; la dilatation doit être précoce et même parfois préventive lorsqu'elle a pour but d'assouplir le tissu fibreux déterminé forcément par la cicatrisation des ulcérations anales.

Nous terminons cette étude par des considérations générales destinées à montrer que le bacille de Ducrey, trouvant au niveau du canal anal un issu se rapprochant beaucoup plus de la peau que d'une muqueuse, s'y développe beaucoup plus volontiers que sur la muqueuse rectale.

5° Les réactions nerveuses au cours des herpès génitaux (48, 50).

Avec M. Darré nous avons à l'Hôpital Broca observé un grand nombre d'herpès génitaux, et nous avons été frappés dans plusieurs cas de l'intensité des phénomènes nerveux. Nous avons été ainsi amenés à les diviser en trois groupes.

Dans un premier groupe, de violentes réactions nerveuses annoncent l'éruption : ce sont les herpès névralgiques de Mauriac; ici les troubles nerveux jouent le plus grand rôle, et la lésion cutanée passe au second plan. Dans quelques cas, il s'agit de douleurs assez vives, localisées à la région périnéo-génitale; ces cas peuvent constituer un second groupe : les herpès génitaux accompagnés de douleurs locales. Dans le troisième groupe, qui comprend le plus grand nombre des cas, les symptômes nerveux sont peu évidents, et le prurit est le plus net de tous.

D'un autre côté, en raison de ces manifestations cliniques, il était intéressant de rechercher si la ponction lombaire n'allait pas nous montrer des modifications du liquide céphalo-rachidien. Le premier malade soumis à cette exploration était le plus typique à tous ces points de vue, puisqu'il était atteint d'herpès névralgique. Le liquide de ce malade était trouble. Ce premier fait si important nous a amenés à examiner de parti pris le liquide céphalo-rachidien de tous les malades atteints d'herpés génitaux.

Sur 26 cas étudiés nous avons constaté une fois un liquide trouble et au point de vue cytologique cinq fois une grosse réaction, dix fois une réaction moyenne, six fois une réaction discrète et cinq fois une réaction nulle.

Il faut tenir compte dans l'appréciation de ces résultats du fait suivant : c'est que beaucoup de ces examens ont été pratiqués alors que les lésions commençaient à rétrocéder, c'est-à-dire quelques jours à peine après le début de l'éruption. Or, cette réaction cytologique disparaissant assez vite, il en résulte que nombre de cas classés dans les réactions discrètes ou nulles eussent pu montrer une réaction plus nette si l'examen avait été fait quelques jours plus tôt.

Enfin, dans tous ces cas, les éléments cellulaires étaient des lymphocytes, et nous n'avons trouvé de rares polynucléaires que dans le seul cas où le liquide était trouble.

Les examens bactériologiques, les inoculations du liquide au malade lui-même et aux animaux sont restés négatifs.

Par ces réactions la pathogénie de l'herpès génital se rapproche beaucoup de celle du zona; elles en font une affection très spéciale et le placent bien au-dessus des simples réactions cutanées.

4° Les pleurésies syphilitiques (31).

Les pleurésies syphilitiques, mises en lumière pour la première fois par Chantemesse et Widal paraissent assez spéciales au point de vue clinique : elles suivent l'évolution de la roséole, sont peu abondantes, de courte durée, et sont influencées par le traitement mercuriel. Ces caractères, qui semblent devoir les mettre à part, ont été niés par certains auteurs, qui les considèrent simplement comme des pleurésies tuberculeuses. Le seul cas que nous ayons pu étudier au point de vue cytologique, avec M. Widal, s'est montré chez un malade qui venait de terminer sa roséole : cet épanchement n'a donné lieu à aucun symptôme, il était peu abondant et disparut très vite ; nous n'avons pas pu recueillir assez de liquide pour l'inoculer. Les cultures sont restées stériles. Un premier examen montra dans l'épanchement la présence de grandes cellules endothéliales soudées et isolées, quelques polynucléaires et de grands mononucléaires éosinophiles. Un deuxième examen pratiqué deux jours après donnait la numération suivante :

Cellules endothéliales	35
Lymphocytes	22
Grands mononucléaires éosinophiles	37
— neutrophiles	6

La présence de ces grands mononucléaires neutrophiles et éosinophiles ou myélocytes est tout à fait remarquable, car c'est le seul épanchement

dans lequel nous les ayons constatés. Cette formule, complètement différente de celle des pleurésies tuberculeuses, est un nouvel argument en faveur de l'origine spécifique de ces pleurésies.

Depuis, MM. Œttinger et Malloizel ont rencontré des formules cytologiques analogues au cours de cinq pleurésies de la période secondaire de la syphilis. Avec eux j'ai eu l'occasion d'inoculer à un singe du liquide provenant d'un malade non traité. Le singe n'a pas réagi, et dans le liquide nous n'avons pas trouvé de spirochètes. Ce fait ne prouve rien contre la spécificité de ces épanchements, car dans les lésions syphilitiques les plus certaines, on ne voit pas toujours les spirochètes, et l'inoculation n'en est pas fatalement positive.

5° **Le liquide céphalo-rachidien au cours de la syphilis acquise et héréditaire. — Appréciation, interprétation et signification cliniques des réactions méningées** (39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 52, 64, 65, 69, 74).

Au cours de nos recherches sur le cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien, nous avons pu avec MM. Widal et Sicard constater la fréquence des réactions méningées au cours de la syphilis.

Depuis 1901 je me suis occupé plus spécialement de cette étude ; j'ai recherché dans quelles conditions se présentaient les différentes réactions du liquide céphalo-rachidien au cours de la syphilis, quelle en était l'évolution, la signification clinique. Cette étude a été faite à l'hôpital Broca et à l'hôpital Saint-Louis dans le service de M. Thibierge, et j'ai pu y suivre pendant plusieurs années les malades dont l'histoire m'a permis d'avancer les opinions que j'exposerai plus loin.

L'examen du liquide céphalo-rachidien au cours de la syphilis doit être fait au point de vue physique, bactériologique, cytologique et chimique.

1° Examen physique. — L'examen physique du liquide fournit des données intéressantes sur sa tension, son aspect, sa teneur en fibrine.

Au cours de la syphilis, l'hypertension rachidienne est fréquente surtout au début de la période secondaire et au cours des complications nerveuses. Ordinairement elle coïncide avec de la céphalée, mais peut aussi exister sans se traduire par un symptôme clinique appréciable. Au cours de la syphilis héréditaire l'hypertension est très fréquente et coïncide avec l'hydrocéphalie, l'augmentation de volume du crâne, la distension des fontanelles, la saillie des veines temporales superficielles, la raideur passagère

de la nuque, le rejet de la tête en arrière, les convulsions, etc. J'ai longuement insisté dans ces cas sur les bons effets thérapeutiques des ponctions lombaires répétées, associées au traitement mercuriel.

L'aspect du liquide rachidien peut être modifié au cours de la syphilis : il peut être légèrement louche et même trouble. Cet aspect est dû au nombre considérable des globules blancs : ils peuvent être aussi bien des mononucléaires que des polynucléaires. Le liquide peut être rose ou jaune s'il y a eu des hémorragies cérébro-méningées. Dans un cas de méningite aiguë syphilitique, j'ai pu constater une coloration jaune verdâtre.

En général, le liquide rachidien des syphilitiques ne présente pas de coagulum fibrineux par le repos, même si la réaction cellulaire est très abondante ; quelquefois cependant il peut se former de petits flocons fibrineux, et je n'ai vu qu'une fois, dans un cas de méningite aiguë syphilitique, un grand coagulum fibrineux.

2° Examen bactériologique. — Les recherches bactériologiques si précieuses pour le diagnostic des affections méningées n'ont pas d'utilité pratique dans celui des localisations nerveuses de la syphilis. Je n'ai obtenu que des résultats négatifs dans les nombreuses inoculations expérimentales faites au singe avec des liquides rachidiens divers; de même, ainsi que de nombreux auteurs, je n'y ai jamais constaté le moindre spirochète.

3° Examen cytologique. *a*) *Morphologie des éléments cellulaires composant les réactions cytologiques.* — La présence de leucocytes en nombre anormal dans le liquide cérébro-spinal est un fait pathologique fréquent au cours de la syphilis. Les leucocytes le plus souvent rencontrés sont les lymphocytes, et il est devenu courant de désigner sous le nom de lymphocytose la réaction rachidienne le plus ordinairement constatée chez les syphilitiques. En regardant de plus près cependant, on peut voir qu'il n'y a pas toujours que des lymphocytes; d'autres éléments cellulaires peuvent venir s'adjoindre à ces derniers. Dans la série des mononucléaires, se voient de grandes cellules uninucléées ayant souvent les caractères des grands mononucléaires du sang; ils peuvent se confondre avec des cellules endothéliales isolées, bien que ces éléments paraissent beaucoup moins nombreux dans le liquide cérébro-spinal que dans les liquides séreux. En outre, par l'usage du réactif d'Unna-Papenheim au méthyl-grun pyronin, on met souvent en évidence de gros éléments uninucléés dont le noyau est excentrique et dont le protoplasma très volumineux se teinte en rouge vif; lorsque ces éléments sont frais, ils ont les caractères des plasmazellen, mais ils sont souvent avariés et difficiles à identifier. Ils se ren-

contrent fréquemment au cours des accidents aigus de syphilis cérébrale, au début de la paralysie générale, du tabes et semblent donner une mesure assez exacte de l'intensité des phénomènes inflammatoires.

b) Conditions dans lesquelles se voient les réactions cytologiques. — En dehors de tout symptôme nerveux, certaines manifestations de la syphilis s'accompagnent de modifications du liquide céphalo-rachidien; elles seraient passées inaperçues sans l'usage de la ponction lombaire; il y a cependant intérêt à les connaître, car ce symptôme caché de la maladie montre combien sont fréquentes et précoces les atteintes nerveuses au cours de la syphilis. A la période secondaire de la syphilis cette réaction n'est pas en rapport avec la céphalée, et aucun symptôme ne permet souvent de la soupçonner. Elle est par contre parallèle à l'intensité des phénomènes cutanés. En effet, sur 54 syphilitiques en période secondaire sans accidents ou atteints de roséole, plaques muqueuses ou plaques cutanées, 7 seulement présentaient une réaction nette de leur liquide rachidien; au contraire, sur 55 atteints de syphilide pigmentaire, de syphilides papuleuses, miliaires ou psoriasiformes, 41 présentaient une réaction nette, parfois assez intense pour troubler le liquide. Dans certains cas d'alopécie, dans les gommes précoces du voile du palais ou de la voûte palatine, ainsi que nous l'avons vu avec M. Widal, nous avons observé fréquemment de grosses réactions, alors que dans les syphilides ulcéreuses malignes précoces, même très étendues, la réaction rachidienne était nulle le plus souvent. Au contraire, les manifestations cutanées osseuses ou muqueuses de la période tertiaire, fussent-elles même très étendues, ne s'accompagnent pas ordinairement de modifications du liquide cérébro-spinal. En ce qui concerne les manifestations cutanées, nous avons pu constater que les hérédo-syphilitiques réagissent comme les malades atteints de syphilis acquise.

Lorsque la syphilis s'accompagne de symptômes nerveux de nature organique, la lymphocytose est la règle au cours de ces accidents. Elle est constante au cours des méningites aiguës dues à la syphilis, au cours de l'hémiplégie syphilitique de date récente, et des artérites syphilitiques. De même, les paralysies récentes des nerfs crâniens, en particulier celles du nerf facial et des nerfs moteurs de l'œil, certaines formes de céphalée étudiées par Milian, certaines névralgies s'accompagnent de réaction rachidienne. Chez les hérédo-syphilitiques présentant des troubles nerveux, tels que l'hydrocéphalie, l'hypertension des fontanelles, la dilatation des veines superficielles du crâne, des convulsions, de la raideur de la nuque, etc..., j'ai pu constater souvent l'existence de grosses réactions du liquide cérébro-spinal évoluant parallèlement à ces accidents.

Au cours de l'iritis, des irido-choroïdites, les réactions cellulaires sont

fréquentes, mais non constantes; elles le sont beaucoup plus au cours des névrites optiques, mais disparaissent assez rapidement lorsque les lésions guérissent ou se cicatrisent.

Les troubles des réflexes oculaires s'accompagnent de réactions rachidiennes; MM. Widal et Lemierre, Babinski et Nageotte ont montré la coïncidence de la lymphocytose rachidienne et du signe d'Argyll-Robertson en dehors de tout autre symptôme nerveux; M. Mantoux a démontré que l'inégalité pupillaire n'avait de valeur que si elle s'accompagnait de troubles réflexes : il est habituel, dans ces conditions, de constater une réaction rachidienne. Je ne puis que signaler en passant la coïncidence fréquente de la lymphocytose chez des anciens syphilitiques ne présentant que des troubles subjectifs, tels que de la neurasthénie, de la diminution de la mémoire et de l'intelligence, etc.... Chez ces malades, la constatation de cette réaction prend une grosse importance, car elle est l'indice d'une altération du système nerveux ou de ses enveloppes.

Enfin, au cours des affections systématisées du système nerveux, des méningo-myélites, du tabes, de la paralysie générale, au cours des processus méningés chroniques d'origine syphilitique, les réactions rachidiennes sont constantes. Ces faits sont actuellement classiques tant en France qu'à l'étranger.

Il est important de savoir que la réaction lymphocytique précède parfois d'un très long temps les premiers symptômes cliniques d'une affection syphilitique du système nerveux, mais il est impossible, à l'heure actuelle, de dire, comme l'a fait M. Sézary, que le tabes ou la paralysie générale soient le résultat d'une méningite chronique datant de la période secondaire de la syphilis.

d) Évolution des réactions cytologiques. — Pour terminer cette étude résumée des réactions cytologiques du liquide céphalo-rachidien au cours de la syphilis, il nous reste à dire quelques mots sur leur évolution. En effet, certaines disparaissent assez vite, d'autres durent longtemps, il en est enfin de définitives. Les plus fugaces sont celles qui accompagnent les phénomènes cutanés au début de la maladie : elles peuvent cependant persister pendant de longs mois, comme nous en avons rapporté de nombreux exemples, et ne disparaître qu'après plusieurs années de traitement.

Lorsque la réaction cellulaire coïncide avec un accident nerveux comme une hémiplégie, la paralysie d'un nerf crânien, une névrite optique, elle évolue généralement parallèlement à cet accident. Lorsqu'elle coïncide avec le tabes ou la paralysie générale, elle persiste pendant toute la durée de la maladie sans que le traitement puisse avoir d'influence sur elle.

Chez les hérédo-syphilitiques, la lymphocytose évolue comme chez l'adulte; lorsqu'il n'y a que des lésions cutanées, elle cède au traitement et

disparaît en quelques mois. Y a-t-il des manifestations nerveuses, elle résiste beaucoup plus, et j'ai montré dans des observations de malades longtemps suivis l'importance capitale de ces réactions dans la direction du traitement.

4° Examen chimique. — Avec MM. Widal et Sicard nous avons montré, à la même séance de la Société de Neurologie que MM. Guillain et Parant, l'importance de la réaction albumineuse dans le liquide céphalo-rachidien au cours de certains processus méningés chroniques. Depuis lors les travaux de Nonne en Allemagne, de Noguchi aux Etats Unis qui recherchent l'albumine dans le liquide céphalo-rachidien soit au moyen du sulfate d'ammonium, soit au moyen de l'acide butyrique, n'ont fait que confirmer nos premières conclusions.

Chez les syphilitiques en période secondaire, en dehors de tout symptôme nerveux, l'albumine n'est pas en général augmentée; lorsqu'il existe des lésions cutanées intenses s'accompagnant de réaction cytologique du liquide rachidien, on peut, mais non d'une façon constante, observer par l'ébullition une très légère augmentation de la teinte opalescente normale. S'il existe des complications nerveuses, telles que des paralysies oculaire, faciale, ou bien une hémiplégie, parallèlement à la réaction cellulaire s'observe quelquefois une augmentation assez forte de l'albumine. Enfin, au cours des affections chroniques, des méningo-myélites, du tabes, de la paralysie générale, des méningites chroniques, il est de règle de constater une très grosse augmentation de l'albumine.

Chez les hérédo-syphilitiques, j'ai souvent constaté une très légère augmentation de l'albumine en rapport avec des phénomènes nerveux, ou de l'hydrocéphalie.

Comme la réaction cellulaire, la réaction albumineuse peut apparaître et disparaître en quelques mois; dans d'autres circonstances, elle augmente de plus en plus et persiste indéfiniment. En général, chez les syphilitiques secondaires, ou bien lorsqu'elle est en rapport avec une lésion nerveuse curable, elle disparaît comme la réaction cytologique sous l'influence du traitement; en rapport avec le tabes, la paralysie générale, elle est précoce et peut persister pendant toute la maladie sans être influencée par le traitement.

L'étude chimique du liquide rachidien des syphilitiques doit être complétée par la recherche de la réaction de Wassermann dans laquelle les phénomènes chimiques semblent de plus en plus jouer le principal rôle.

Avec MM. Levaditi et Yamanouchi, j'ai étendu ces recherches à de nombreux syphilitiques. Nous avons constaté qu'à la période secondaire de la syphilis avec manifestations cutanées, iritis, etc., le liquide céphalo-

rachidien ne donne pas la réaction de Wassermann, alors même que la réaction du sérum est très nettement positive et qu'il y a une grosse lymphocytose rachidienne.

Lorsqu'il existe des phénomènes nerveux, la réaction de Wassermann peut se voir dans le liquide rachidien, alors qu'il n'existe pas de signes nets de tabes et de paralysie générale. Nous l'avons constatée avec M. Levaditi chez un syphilitique de 4 ans ne présentant pour tout symptôme qu'une céphalée très vive, une réaction cellulaire et albumineuse nette du liquide rachidien; la réaction de Wassermann était négative dans le sérum. Nous l'avons encore observée chez un syphilitique de 14 ans ne présentant que le signe d'Argyll, chez deux malades atteints d'hémiplégie syphilitique, avec M. Cl. Vincent, chez deux malades atteints de thrombose du tronc basilaire, chez un hérédo-syphilitique présentant des phénomènes nerveux, chez un paralytique général au début; tous ces malades présentaient une réaction cytologique et albumineuse très nette dans leur liquide rachidien.

Comme on le voit, la réaction de Wassermann ne se rencontre pas uniquement chez les tabétiques et les paralytiques généraux, mais, comme nous l'avons constaté, chez des syphilitiques atteints de diverses manifestations nerveuses. Il y aura donc intérêt à la rechercher d'une façon systématique dans le liquide rachidien des syphilitiques parallèlement aux autres réactions, car, en dehors du tabes et de la paralysie générale, elle est susceptible de fournir des renseignements utiles.

Enfin en comparant la réaction des albumines et la réaction de Wassermann, j'ai pu constater que, chez les syphilitiques qui présentaient une réaction albumineuse nette du liquide céphalo-rachidien, la réaction de Wassermann était positive; chez ceux dont la réaction albumineuse était légère, la réaction de Wassermann était négative. Aussi, peut-on se demander si la réaction des albumines n'est pas plus sensible que la réaction de Wassermann et si pratiquement, dans la recherche de la syphilis des centres nerveux, la première de ces réactions n'a pas autant, sinon plus, de valeur que la seconde.

Ces deux réactions ne sont d'ailleurs pas en rapport direct avec la présence du spirochète, mais indiquent que, sous l'influence du spirochète, le système nerveux subit une désintégration se traduisant par la présence de substances de l'ordre des lipoïdes, dans le liquide céphalo-rachidien ou de la choline comme l'ont démontré des recherches faites dans le laboratoire de M. Pierre Marie. Ce sont ces substances qui fixent le complément dans la réaction de Wassermann ou se précipitent par l'ébullition, le sulfate d'ammonium ou l'acide butyrique donnant ainsi, d'une façon générale, la réaction dite des albumines.

On conçoit l'importance de cette réaction, car son existence parallèlement aux autres réactions, sa persistance, son augmentation ou sa diminution d'intensité permettent d'apprécier l'intensité et l'évolution des lésions nerveuses.

5° Conclusions. — Ces recherches ne sont pas seulement intéressantes au point de vue purement scientifique, mais elles ont un intérêt pratique. Elles nous permettent d'apprécier chez un syphilitique l'état du système nerveux, et de dépister chez lui les atteintes nerveuses bien avant que n'apparaissent les premiers symptômes cliniques.

A ce point de vue il y a trois grands groupes à distinguer :

1° Les réactions passagères et curables dans lesquelles le liquide céphalo-rachidien présente une réaction cytologique plus ou moins abondante, avec quelquefois légère augmentation de l'albumine, sans réaction de Wassermann. Ce sont celles des localisations secondaires de la syphilis sur le système nerveux.

2° Les réactions définitives et incurables dans lesquelles le liquide céphalo-rachidien présente une réaction cytologique plus ou moins abondante, avec nombreux plasmazellen avec grosse augmentation de l'albumine et réaction de Wassermann positive. Ce sont celles du tabes de la paralysie générale, des méningites chroniques.

3° Les réactions douteuses et quelquefois curables, intermédiaires par leurs symptômes cliniques et les réactions du liquide céphalo-rachidien à ces deux catégories. Ce sont celles des lésions du système nerveux qui par leurs symptômes cliniques et les réactions rachidiennes ne peuvent être classées d'emblée dans l'une ou l'autre de ces catégories. Dans ces conditions, il faut suivre les malades, les ponctionner de temps en temps et voir si les réactions cytologiques et albumineuses se modifient. Nous avons pu observer de nombreux malades rentrant dans cette catégorie ; les uns ont guéri cliniquement et anatomiquement, car les réactions rachidiennes se sont effacées après plusieurs années de traitement ; chez d'autres, malgré le traitement, les symptômes cliniques ont persisté, les réactions cytologiques se sont accentuées, l'albumine a suivi une marche parallèle, la réaction de Wassermann est apparue. Faute d'un temps suffisant d'observation, nous ne pouvons pas encore dire quel avenir est assuré à ces malades. Il s'agit évidemment dans ces cas de méningites chroniques : les unes ont guéri, d'autres ont continué leur évolution, mais pour toutes, l'étude du liquide céphalo-rachidien nous a donné des renseignements précis sur l'état du système cérébro-méningé et permis de se rendre compte, par l'étude de ces diverses réactions, du sens dans lequel évoluaient les lésions.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien permet donc d'apprécier à tout instant l'état du système nerveux chez les syphilitiques; le médecin pratique ainsi une véritable biopsie qui servira de guide à sa thérapeutique. Considérées comme des symptômes d'ordre anatomique, comme le reflet dans le liquide céphalo-rachidien d'une lésion des centres nerveux ou de leurs enveloppes, les réactions rachidiennes doivent comporter les mêmes indications thérapeutiques que les autres manifestations d'origine syphilitique. L'effort du syphiligraphe doit donc tendre d'abord à les rechercher par des ponctions pratiquées systématiquement, puis à les traiter pendant tout le temps nécessaire pour les faire disparaître.

J'ai déjà rapporté de nombreux exemples justifiant cette manière de voir; j'en rapporterai d'autres ultérieurement, ayant trait à des malades dont je suis depuis plusieurs années l'observation.

Mais dès maintenant on peut dire que, pratiquement, chez un syphilitique ou un hérédo-syphilitique, toute modification du liquide céphalo-rachidien, judicieusement interprétée, doit être considérée comme une manifestation aussi significative qu'un autre symptôme et justifier une thérapeutique énergique dont l'évolution clinique et les résultats des ponctions régleront les indications.

J'ai émis pour la première fois ces idées dès 1905 et les faits sur lesquels elles s'appuient ont été confirmés dans de nombreux travaux français, américains et allemands.

Enfin, chez les malades atteints de syphilis acquise ou héréditaire, la ponction lombaire peut avoir un rôle thérapeutique en permettant de diminuer la tension céphalo-rachidienne. MM. Marie et Guillain l'ont montré pour la syphilis secondaire; j'ai signalé les bons effets de cette méthode avec M. Darré au cours de l'hydrocéphalie des jeunes hérédo-syphilitiques.

6° Contribution à l'étude des méningites syphilitiques.

Bien que je n'aie pas encore publié, comme j'en ai l'intention, un travail d'ensemble sur les méningites syphilitiques, des recherches qui viennent d'être exposées et d'autres qui sont rapportées plus loin, se dégagent des faits intéressants pouvant servir de base à cette étude.

Au cours de la syphilis héréditaire, nous avons donné avec M. Ponselle, la première démonstration de la présence du spirochète au niveau des méninges d'un enfant mort d'accidents méningitiques aigus (59); puis dans un long mémoire sur le liquide céphalo-rachidien des hérédo-syphilitiques (65) dans une étude avec M. Darré sur les réactions méningées dans un cas de syphilis héréditaire (64) j'ai insisté sur l'évolution subaiguë

et chronique des accidents méningés chez les jeunes hérédo-syphilitiques. J'ai montré la nécessité des ponctions lombaires répétées au point de vue diagnostic et thérapeutique, car le traitement mercuriel doit être continué aussi longtemps que persistent les réactions du liquide céphalo-rachidien, et de plus, la rachicenthèse lutte d'une façon efficace contre les accidents immédiats et l'hydrocéphalie concomitante.

Chez l'adulte, les accidents méningés aigus sont actuellement bien connus. Les méningites subaiguës et chroniques sont plus délicates à dépister, et dans toute une série de mémoires (46, 47, 52, 69, 74) je me suis efforcé de mettre en valeur le rôle de la ponction lombaire pour démontrer leur existence, alors que ces lésions anatomiques n'ont pas encore d'extériorisation clinique. Les ponctions lombaires en série m'ont permis de constater la curabilité de certaines de ces réactions méningées (74) qui résistent parfois pendant plusieurs années au traitement mercuriel. D'autres, au contraire, paraissent incurables, et j'ai montré au chapitre précédent les réactions différentes que présente le liquide céphalo rachidien dans ces cas.

On voit donc l'intérêt capital de la ponction lombaire dans l'étude clinique, le diagnostic précoce des méningites syphilitiques, et son importance dans la direction du traitement des complications nerveuses de la syphilis.

II. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES

1° La réaction palpébrale des singes macaques aux produits syphilitiques (53, 55).

Après les remarquables expériences de Roux et Metchnikoff sur les inoculations de la syphilis au chimpanzé, nous nous sommes proposé avec M. Thibierge d'étudier les conditions pratiques dans lesquelles les singes inférieurs pouvaient prendre la syphilis, et d'en déduire les applications cliniques.

Nous avons employé pour nos expériences des singes faciles à se procurer, peu coûteux et résistants.

Les macacus sinicus et cynomolgus nous ont donné à ce point de vue toute satisfaction.

Nous avons adopté comme point d'inoculation le bord libre de la paupière : l'inoculation y est facile à pratiquer; l'animal ne peut enlever la matière inoculée en se frottant contre les parois de sa cage, si l'on a pris

la précaution de lui attacher les membres supérieurs dans le dos pendant quelques heures; il est facile de surveiller l'évolution de la lésion sans même extraire les animaux de leurs cages; si l'on a soin de n'inoculer qu'une seule paupière, la comparaison avec la région symétrique rend les caractères de la réaction plus apparents, plus faciles à constater dès le début.

Le singe étant bien maintenu, l'inoculation est faite au moyen de scarifications sur le bord libre de la paupière en empiétant à la fois sur les faces moyenne et cutanée. La paupière ne présente aucune modification pendant 20 à 35 jours. Au 25e jour en moyenne, la réaction commence à se manifester; elle se traduit par de l'œdème du bord libre. D'abord limité au niveau des points d'inoculation, cet œdème diffuse peu à peu. Les jours suivants, l'infiltration augmente; elle peut s'étendre à tout le bord libre de la paupière et le transforme en un véritable bourrelet. A ce moment, la paupière, congestionnée surtout sur sa face muqueuse, semble surélevée par rapport à celle du côté opposé. D'autres fois, et c'est le cas le plus fréquent, surtout chez les animaux jeunes, l'œdème est moins diffus; mais, au niveau du point d'inoculation, il se fait un véritable nodule inflammatoire au niveau duquel la surface cutanée rougit, fonce de couleur, prend une teinte cuivrée et un aspect brillant caractéristique qui rappellent assez bien l'aspect de certains éléments papuleux de l'homme.

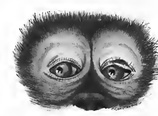


Fig. 5. — Réaction du bord libre de la paupière du singe macaque à l'inoculation de produits syphilitiques.

Pendant plusieurs jours après leur apparition, les lésions augmentent encore un peu d'intensité, puis restent stationnaires; elles persistent pendant plusieurs semaines.

Au point de vue histologique, elles consistent en une infiltration cellulaire plus ou moins abondante siégeant autour des différents organes constitutifs de la paupière; cependant, les vaisseaux sont les points d'origine les plus nets et les véritables guides de ces infiltrations cellulaires; c'est en ce point également que se rencontrent les spirochètes.

Nous avons pu constater à plusieurs reprises que des singes ayant déjà réagi positivement conservaient une immunité persistant pendant plus d'un an

Nous avons obtenu par ce procédé des résultats presque constants avec le chancre, les plaques muqueuses, quelquefois avec certains éléments papuleux, les ganglions; jamais avec les lésions tertiaires, de même qu'avec de nombreux liquides céphalo-rachidiens. En revanche, cette réaction nous a permis de démontrer la nature syphilitique de nombreuses lésions douteuses, et tout récemment de la phlébite syphilitique.

L'inoculation de la syphilis au bord libre de la paupière du singe constitue donc un procédé de diagnostic applicable en clinique et précieux pour l'étude de la syphilis.

Ces recherches de pathologie expérimentale nous permettent donc de dire, pour résumer notre pensée, que le macaque Bonnet chinois et le macaque japonais sont à la syphilis ce que le cobaye est à la tuberculose.

2° La réaction palpébrale des singes macaques au chancre mou (54,56).

Les résultats précédents nous ont encouragés à répéter ces expériences avec le chancre simple de l'homme, et à déterminer les conditions suivant lesquelles ces animaux réagissent à l'inoculation du virus chancrelleux.

Nous avons donc inoculé nos animaux à la paupière, et dans un certain nombre de cas dans différentes régions du corps. La technique est la même que celle déjà employée pour l'inoculation des produits syphilitiques.

Au bout de 36 heures, on constate au niveau de la paupière de l'œdème et une légère rougeur du tégument. Si on la soulève pour examiner sa face muqueuse, on voit, tranchant nettement sur la muqueuse rouge et injectée, une série de petites taches blanches. veloutées, dont chacune entoure comme d'une auréole les incisions produites par le scarificateur.

Le lendemain, c'est-à-dire 48 heures après l'inoculation, l'œdème et la rougeur de la face cutanée de la paupière sont très marqués, il y a un degré plus ou moins accentué d'ectropion; sur le bord libre de la paupière, suivant la ligne d'implantation des eils, une ou plusieurs pustules jaunâtres, allongées, se confondent par un de leurs bords avec les taches blanches velvétiques de la face muqueuse.

Le 3e jour après l'inoculation, les pustules sont rompues; elles ont aissé à leur place de petites ulcérations à bords nettement découpés, à fond gris jaunâtre, saignant facilement; à la face muqueuse, les taches, qui étaient encore isolées la veille, se sont confondues; sous l'enduit crémeux qui les constitue, la muqueuse est ulcérée et saigne facilement.

Vers le 4e jour, les lésions atteignent leur maximum. La paupière inoculée est le siège d'un œdème considérable tant au niveau de sa surface

libre que dans sa profondeur. Grâce au véritable ectropion qui en résulte, on voit très nettement les ulcérations du bord libre de la paupière et les taches crémeuses de sa face muqueuse. La fente palpébrale est diminuée. Une couche de pus plus ou moins abondant, étalée sur la cornée, forme



Fig. 6. — Réaction du bord libre de la paupière chez le singe macaque à l'inoculation de produits chancrelleux.

en se desséchant à l'angle de l'œil ou sur le bord ciliaire des croûtelles jaunâtres.

Puis les lésions vont en s'atténuant et disparaissent au bout de 15 jours.

A la période d'état, elles sont riches en bacilles de Ducrey et peuvent être réinoculées en série.

Elles sont beaucoup plus nettes au niveau de la paupière qu'en aucun autre point du corps; cette région est en outre bien plus sensible : sur 11 inoculations en divers endroits du corps, 3 seulement ont été positives, alors qu'au niveau de la paupière, sur 20 inoculations, 19 ont été positives.

A deux reprises différentes, nous avons reproduit chez le singe le chancre mixte : le chancre mou évoluait en 15 jours, et quelques jours après apparaissait la lésion caractéristique de la syphilis expérimentale.

C'est la première confirmation expérimentale qui ait été donnée du chancre mixte de Rollet.

Nous avons recherché la valeur pratique de cette réaction et l'avons comparée aux autres procédés de diagnostic du chancre mou. Nous avons pu constater que la recherche des bacilles sur lames et l'auto-inoculation au malade donnaient des résultats semblables à ceux de l'inoculation au singe.

Au point de vue théorique, ces trois modes d'investigation peuvent être mis sur le même pied ; ils peuvent être substitués l'un à l'autre, leur valeur scientifique étant identique.

En pratique, l'un ou l'autre d'entre eux peut être préférable dans certaines conditions déterminées.

5° Inoculation expérimentale de la sporotrichose au singe macaque (67).

Par inoculation sous-cutanée, de culture et de tissu sporotrichosique, nous avons reproduit chez le singe macaque de véritables gommes sous-cutanées qui ont évolué en plusieurs semaines vers la guérison. Pendant toute leur évolution ces lésions restèrent riches en parasites.

Par scarification de la peau et frottis de culture, nous avons pu reproduire sur la peau du front du singe des lésions analogues à la forme papillomateuse de la sporotrichose humaine.

Dans aucun cas, nous n'avons constaté la généralisation de la maladie chez l'animal.

Au moment où elles ont été publiées, ces recherches étaient intéressantes, car elles montraient la possibilité de reproduire par l'inoculation de cultures ou de tissus des lésions ressemblant à celles de l'homme.

III. — RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES ET CLINIQUES

1° RECHERCHES SUR LA SPOROTRICHOSE.

a) Ulcères et gommes sporotrichosiques (67).

Avec M. Civatte, nous avons publié un des premiers cas de sporotrichose cutanée à forme ulcéro-gommeuse. L'intérêt de cette observation consiste dans ce fait que la malade présentant ces lésions était depuis longtemps maintenue au lit pour ces accidents considérés comme tuberculeux. L'ensemencement donna des cultures pures de Sporotrichum Beurmani et le traitement ioduré amena très rapidement la guérison de ces lésions.

b) Intradermo-réactions sporotrichosiques positives chez des malades porteurs de lésions cutanées non sporotrichosiques (77).

L'étude de l'intradermo-réaction faite chez de nombreux malades avec des cultures chauffées et convenablement diluées de Sporotrichum Beurmani nous a permis de constater avec MM. de Beurmann, Gougerot et Verdun :

1° Que les malades atteints de lésions sporotrichosiques en activité réagissent aux intradermo-réactions faites avec des émulsions de cultures tuées.

2° Que cette réaction peut disparaître après guérison de la maladie ; elle était en effet négative chez un malade guéri depuis deux ans.

3° Que cette réaction peut être tout aussi nettement positive chez des malades dont les lésions étudiées ne sont pas de nature sprorotrichosique ; nous rapportons huit observations de malades atteints de zona, d'ostéomyélite, de trichophytie, de tuberculose pulmonaire, de cancer mélanique, de néphrite, qui tous ont présenté une intradermo-réaction très nettement positive.

Cette méthode est donc sujette à caution ; elle n'a pas la valeur éprouvée des cultures, des réactions d'agglutination et de fixation de MM. Widal et Abrami, et elle ne saurait jamais donner la certitude que fournit une culture positive pour affirmer la nature sporotrichosique de telle lésion en particulier.

c) Étude bactériologique de plusieurs cas de sporotrichose.

Je ne fais que mentionner en passant les résultats bactériologiques de nombreux cas de sporotrichose que j'ai étudiés pour MM. Thibierge, Lenormant, Rochard, Morestin et dont les observations cliniques ont été publiées dans différentes sociétés ou divers articles.

2° UNE NOUVELLE FORME DE DISCOMYCOSE CUTANÉE (72, 76).

Nous avons observé et étudié complètement avec M. Pinoy une affection primitivement cutanée qui s'est étendue aux viscères et s'est terminée au bout de vingt mois par la mort.

Elle était due à un champignon qui n'a pas encore été décrit ; il appartient à la famille des Discomyces, et nous lui avons donné le nom de D. Thibiergii.

La maladie débute par des nodosités sous-cutanées et intra-musculaires. Elles apparaissent du jour au lendemain dans diverses régions du corps : le malade en est averti par une douleur vive, en éclair, suivie d'élancements, par de la gêne dans les mouvements, par une sorte de tension douloureuse : la palpation fait alors constater l'existence d'une petite nodosité située dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans l'épaisseur d'un muscle. Nous en avons constaté une vingtaine environ réparties dans diverses régions.

A leur apparition, ces tumeurs sont durcs, n'adhèrent pas à la peau; régulières, elles ont au dèbut le volume d'un noyau de cerise, puis s'acroissent peu à peu, et au bout de 8 à 10 jours peuvent atteindre celui d'un œuf de pigeon. A ce moment, la tumeur est moins dure, devient fluctuante et adhère à la peau. Celle ci rougit, se violace, s'œdématie, et l'abcès ne tarde pas à s'ouvrir de lui-même, par une série de petits pertuis donnant issue à du pus brunâtre strié de sang. Si l'on incise l'abcès, le pus est mélangès à de véritables caillots de sang, qui ne pouvaient pas trouver d'issue par les orifices trop petits qui s'étaient faits naturellement. La suppuration persiste et s'écoule par l'orifice de ces petites fistules ou par celui de l'incision; autour de ces points vont se développer les lésions cutanées.

Le fond en est formé par un placard rouge lie de vin dont les dimensions



Fig. 7. — Lésions de la main dues au Discomyces Thibiergii.

varient de celui d'une pièce de 50 centimes à celui d'une pièce de 5 francs. Certains sont ovalaires, d'autre circulaires, mais ont en général des bords bien tranchés, les séparant nettement de la peau saine; à leur niveau le tégument est épaissi. Au centre se voient les fistulettes par lesquelles l'abcès achève de se vider. Au bout de quelque temps, ces lésions se modifient: il se développe autour des orifices fistuleux des bourgeons exubérants formés de tissu rouge, spongieux, mollase, laissant sourdre du sang lorsqu'on vient à le presser; au centre de ce bourgeon persiste l'orifice fistuleux, et l'ensemble revêt la forme d'un cratère. Dans l'épaisseur de ces bourgeons ou bien à la surface de la plaque violacée, se voient de petits points blancs, formant de véritables grains miliaires enchâssés dans les tissus.

PLANCHE IV

Fig. 1. — *Aspect du grain dans le tissu.* (Coloration à l'hématéine-éosine.)

Fig. 2. — *Aspect du grain dans le tissu.* (Coloration au gram et à l'éosine.)

Fig. 3. — *Aspect du grain dans le tissu.* (Imprégnation au nitrate d'argent.)

Fig. 4. — *Pus étalé sur lames.* Formes bacillaires isolées. (Coloration au gram.)

Fig. 5. — *Pus étalé sur lames.* Formes bacillaires isolées et en amas. (Imprégnation à la largine.)

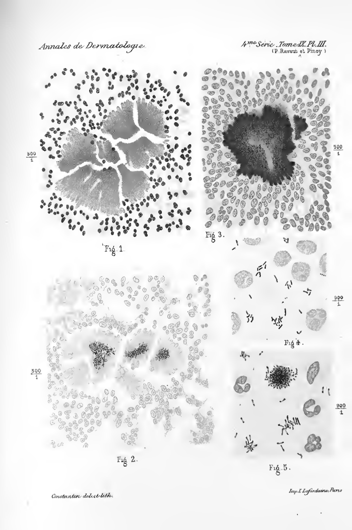


Fig 1

Fig 2.

Fig 3.

Fig 4.

Fig 5.

Constantin del. et lith. *Imp. L. Lafontaine, Paris*

Masson et Cie éditeurs

En outre de ces lésions, le malade a présenté des gros abcès profonds à contenu sanguinolent, des périostites suppurées, une arthrite chronique, des synovites suppurées.

L'examen bactériologique nous a permis de constater sur lames, dans les tissus et les cultures, un parasite très spécial.

Sur des frottis faits avec le pus, nous avons constaté la présence de bacilles, légèrement incurvés, de 2 μ de long et 0 μ, 2 de large. Colorés par le bleu Borrel, ils montrent un espace clair central avec un grain coloré à chaque extrémité. Par la méthode de Gram, ils présentent le même aspect, quoique plus empâtés. Surtout par la Largin, on distingue bien les espaces clairs et les grains des extrémités. Ils sont le plus souvent isolés, jamais en chaînettes; ils peuvent être groupés et même enchevêtrés comme le bacille diphtérique et former parfois ces rosettes si typiques qui atteignent 18 μ de diamètre. Quelquefois dans le protoplasme des polynucléaires on rencontre des formes bacillaires phagocytées.

Certaines formes bacillaires sont ramifiées, l'extrémité des petites ramifications étant un peu renflée. Jamais nous n'avons rencontré de formes filamenteuses, ni de massues.

Dans les tissus, à part de très rares formes bacillaires très difficiles à reconnaître, le diagnostic bactériologique serait impossible si l'on ne rencontrait pas les formes typiques qui rappellent celles de l'actinomycose.

Pour les trouver, il faut multiplier les coupes, les examiner en série, car ces formations sont très localisées. Dans cette recherche, l'imprégnation au nitrate d'argent, selon la méthode de Levaditi, donne d'excellents résultats.

A l'intérieur d'un tissu de granulome, on trouve des grains constitués à la périphérie par des massues, et au centre par des filaments excessivement fins ou par de très petites formes bacillaires.

Avec la coloration de Gram et la fuchsine de Ziehl, la couronne de massues reste teintée en rouge, tandis qu'au centre les formes bacillaires ou filamenteuses conservent le Gram. Les massues sont peu acido-résistantes. De plus, souvent elles s'incrustent, finissent par fusionner et forment des plaques amorphes.

Leurs dimensions sont deux fois plus petites que dans les formes d'actinomycose. La largeur des filaments est trois fois moindre. D'ailleurs les grains sont généralement très petits, ne dépassent guère 80 μ de diamètre. Les cultures anaérobies donnent au bout de dix jours à 37° des petites colonies blanches translucides. Les cultures aérobies apparaissent au bout du même temps, ressemblant à des gouttes de rosée, puis se soulèvent et émettent des prolongements dans le milieu de culture.

Dans les cultures, le parasite apparaît sous forme de bacilles légèrement

incurvés, montrant un espace clair central avec des grains colorés aux deux extrémités, donnant ainsi le même aspect que dans le pus. Assez souvent ils sont renflés en leur milieu, et alors l'espace clair est remplacé par un grain métachromatique qu'il ne faudrait pas confondre avec une spore. Lorsqu'il y a des formes filamenteuses, elles sont très courtes. Les ramifications sont terminées par un renflement et se disposent parfois en rosette.

Les inoculations expérimentales faites avec le pus, les tissus, les cultures au cobaye, lapin, rat, singe, sont restées sans résultat.

Le sérum de ce malade agglutinait le sporotrichum Beurmanni à 1/150, et cette réaction dont MM. Widal et Abrami ont montré toute l'importance pour le diagnostic des mycoses a été notre premier guide dans la recherche d'une affection mycosique chez ce malade.

Depuis l'époque où nous avons publié ce mémoire, l'état de notre malade est devenu de plus en plus grave. Un grattage osseux fut suivi de généralisation, de nouveaux abcès se produisirent et, malgré tous les trai-





Fig 8, 9. — Lésion de la jambe et du pied dues au Discomyces Thibiergii.

tements institués, l'administration d'iodure à haute dose et même en injections intra-veineuses, il finit par mourir de cachexie après 20 mois de maladie. Sur la jambe et le pied s'étaient formés de nombreux abcès fistulisés donnant au pied l'aspect typique du pied de Madura.

A l'autopsie, nous avons trouvé plusieurs lésions viscérales, dont nous nous occuperons ultérieurement ; mais dès maintenant signalons l'exis-

tence d'une gomme de la pointe du cœur formant une symphyse cardiaque limitée, et dans laquelle nous avons constaté de nombreux bacilles et des grains de forme actinomycosique.

Nous pensons que cette mycose doit être assez rare, car nous n'en avons pas retrouvé d'autre exemple; mais l'attention étant attirée de ce côté, cette observation, en montrant que le D. Thibiergii produit des lésions cutanées, osseuses, viscérales, peut devenir le point de départ de recherches semblables à propos de lésions de siège et d'aspects très divers.

3° UN CAS DE BLASTOMYCOSE CUTANÉE (82).

Nous avons observé avec M. Thibierge une malade présentant dans la région dorsale une grande ulcération aussi étendue que la paume des deux mains. Cette lésion, très minime au début, s'était étendue peu à peu aux régions voisines. Sans bords bien saillants, elle avait un aspect papillomateux très spécial, et cliniquement il était impossible de porter un diagnostic précis.

Une biopsie pratiquée sur le bord de l'ulcération permit de constater qu'il s'agissait d'un cas de blastomycose analogue à ceux qui ont été décrits en Amérique ces dernières années. La structure histologique montrait de grosses lésions papillaires avec çà et là de petits abcès, des traînées d'infiltration cellulaire dans le derme, et surtout de gros parasites en forme de levures disséminés dans les infiltrats leucocytiques. Avec beaucoup de difficultés, nous avons isolé un champignon dont nous étudions en ce moment les caractères, et qui rentre dans la classe des blastomyces.

Le traitement ioduré et des badigeonnages de teinture d'iode ont transformé très rapidement ces lésions qui évoluaient depuis plusieurs mois.

Nous publierons longuement l'étude de ce cas, qui est un des premiers cas français de blastomycose cutanée dont on ait pu retrouver le parasite dans les tissus et les cultures.

4° RECHERCHES SUR LE SPIROCHÈTE DE SCHAUDINN.

a) Imprégnation du spirochète pallida dans les frottis sur lames au moyen de la Largin (70).

Avec M. Ponselle, en employant un albuminate d'argent (Largin), nous avons pu imprégner très rapidement le spirochète pallida dans les frottis

sur lames, ce qu'il est impossible de faire avec d'autres méthodes basées sur la réduction des sels d'argent.

Il suffit de tremper pendant deux heures les frottis sur lames dans une solution de Largin à 2 pour 100 à la température de 55 degrés, puis de réduire par une solution d'acide pyrogallique à 5 pour 100; on recommence une demi-heure le premier bain, puis la réduction et l'on obtient au bout de deux heures et demie des préparations nettes sans précipité sur lesquelles les spirochètes sont colorés en brun foncé et peuvent être noirs si l'on augmente le nombre des bains successifs. Les autres microbes sont également colorés en noir intense. Les éléments cellulaires sont très bien imprégnés; il y aurait même intérêt, au point de vue histologique, à comparer des frottis imprégnés par cette méthode à des coupes de tissus imprégnés par la méthode ordinaire, au nitrate d'argent. Au point de vue bactériologique, nous avons coloré presque tous les microbes, des spirilles, des trypanosomes.

Nous avons pu imprégner en deux heures et demie des spirochètes de la syphilis, d'une façon très intense, dans des frottis relativement épais, ce qu'il est impossible de faire avec le Giemsa ou les autres méthodes, en raison de l'abondance des précipités.

Cette méthode est, en outre, très précieuse pour la mise en évidence des microbes de très petites dimensions.

b) **Les difficultés du diagnostic bactériologique de certaines lésions spirillaires. A propos d'un cas de lésion chancriforme de la langue (81).**

Il s'agit d'un jeune homme de 19 ans présentant une ulcération de la langue, d'un diagnostic clinique très délicat, surtout entre la syphilis et le cancer.

L'examen bactériologique à l'ultra-microscope et par frottis montre l'existence de spirilles ayant tous les caractères du spirochète pallida. Nous ne sommes pas convaincus, et une biopsie démontre qu'il s'agit d'un cancer; les spirochètes n'étaient qu'une infection de surface.

A ce propos, nous montrons combien il faut être prudent dans le diagnostic bactériologique par l'ultra-microscope des ulcérations buccales et de certaines ulcérations pouvant être infectées par des spirilles.

Au lit du malade comme au laboratoire, le médecin doit savoir douter, recourir à toutes les épreuves et contre-épreuves nécessaires et demander aux examens histologiques, aux inoculations au cobaye et même au singe, la démonstration d'un parasite ou d'une lésion typique, lui donnant la certitude dont il a besoin pour instituer le traitement.

c) **Le spirochète pallida de Schaudinn et le diagnostic de la syphilis. Étude de bactériologie clinique et recherches expérimentales (61).**

Ce mémoire, paru en avril 1906, est le premier en France dans lequel ait été longuement rapproché le diagnostic clinique du diagnostic bactériologique de la syphilis par l'étude comparée de la recherche du spirochète et l'inoculation au singe.

Après avoir donné les résultats de nos statistiques portant sur de nombreux produits examinés, les résultats de la recherche du spirochète dans les frottis sur lames, les tissus, et ceux des inoculations, nous comparons entre elles ces trois méthodes.

Cette étude nous a montré que la recherche des spirochètes peut échouer sur les lames, tandis qu'elle réussit sur les coupes, et que l'inoculation au singe est un procédé de diagnostic plus sensible que la recherche des spirochètes sur coupes et surtout sur lames.

On peut donc, en se basant sur cette progression croissante de sensibilité, dire que, lorsqu'on devra établir avec rigueur le diagnostic d'une lésion dont la nature syphilitique est douteuse, et spécialement d'une lésion ulcéreuse, on devra recourir d'abord à la recherche du spirochète dans les frottis de sa surface; cette recherche, qui demande une connaissance précise du spirochète, peut être faite assez rapidement et donne des résultats positifs dans la très grande majorité des cas.

Si elle échoue, on aura recours à la recherche du spirochète sur les coupes de la lésion ; bien que, depuis qu'on connaît la topographie des spirochètes dans le chancre syphilitique, la biopsie nécessaire pour cette recherche puisse ne porter que sur un fragment très restreint de la lésion, elle est déjà plus compliquée que l'examen des frottis.

Si, enfin, le spirochète fait défaut sur les coupes, on pourra recourir à l'inoculation au singe, qui constitue la réaction la plus sensible que nous possédions à l'heure actuelle.

Ces procédés d'examen fournissent au diagnostic des lésions syphilitiques primaires et secondaires une base scientifique et une précision que la simple observation clinique ne peut donner.

Ils sont exactement superposables, dans leur application et leurs résultats, à ceux que nous mettons en œuvre tous les jours en clinique pour la recherche du bacille de Koch.

d) Recherches sur la présence du spirochète pallida dans le sang des syphilitiques (62).

Comme beaucoup d'auteurs, nous avons recherché, avec M. Ponselle, la présence du spirochæte pallida de Schaudinn dans le sang de nombreux syphilitiques. Nos malades ont été choisis de préférence parmi ceux pré-

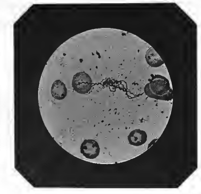


Fig. 10. — Spirochète Pallida dans le sang d'un hérédo-syphilitique. Imprégnation à la Largin. Photo-micrographie de M. Ponselle.

sentant des accidents secondaires récents, et n'ayant encore subi aucun traitement ; d'autres ont été examinés quelques jours avant l'apparition de la roséole et au moment où l'éruption se manifestait. Les prises de sang ont été faites au bout du doigt au par prise directe dans une veine du bras ; le sang a été prélevé dans le jour pour la plupart des cas. Chez quelques malades souffrant de céphalée nocturne, nous avons fait des prises de sang pendant la nuit. Enfin, nous avons employé différentes techniques : examen du sang étalé sur lames, hydro-hémolyse, examen du caillot traité par le nitrate d'argent selon la méthode que nous avons propose. Chez aucun de nos malades, nous n'avons pu déceler le moindre spirochète dans le sang.

Au contraire, chez un petit hérédo-syphilitique, nous avons été frappés

du nombre considérable de spirochètes que nous avons rencontrés dans le sang prélevé quelques heures avant la mort ; nous avons, en effet, constaté de grandes quantités de spirochètes sur de simples frottis de sang ; beaucoup d'entre eux étaient agglutinés.

Dans le caillot provenant de quelques centimètres cubes de sang coagulé, nous avons pu, après lavage et imprégnation au nitrate d'argent, mettre en évidence de très nombreux spirochètes.

Ces résultats montrent qu'il est facile de reconnaître le spirochète dans le sang lorsqu'il s'y trouve en grande abondance, et le contraste n'en est que plus saisissant, entre cette facilité pour le mettre en évidence au cours de la septicémie préagonique et la difficulté très grande de sa constatation chez l'adulte même en pleine période secondaire.

e) Phlébites syphilitiques secondaires multiples des membres. Démonstration de la présence du spirochète dans la paroi veineuse par l'examen microscopique et par l'inoculation expérimentale au singe (80).

Chez un malade atteint de phlébites multiples des veines superficielles des membres au cours d'une syphilis récente, nous avons pu déceler, avec M. Thibierge, la présence de spirochètes au niveau de la tunique interne de la veine par l'examen ultra-microscopique et l'imprégnation de frottis sur lames au moyen de la Largin. L'inoculation du produit de raclage de l'endoveine a déterminé au singe une syphilis expérimentale typique.

L'examen histologique et bactériologique de la veine nous a montré la présence du spirochète dans l'endoveine, dont les bourgeonnements constituent la principale lésion de la phlébite. Ces lésions d'endophlébite bourgeonnante sans caillots sont tout à fait spéciales et nous venons de les retrouver dans deux nouveaux cas de phlébite syphilitique.

Il résulte de ces faits que la phlébite précoce des syphilitiques est fonction du spirochète de Schoudinn. Ils donnent la démonstration formelle, à la fois bactériologique et expérimentale, de la nature syphilitique de cette phlébite, démonstration qui n'a pas encore, à notre connaissance été tentée.

f) Contribution à l'étude clinique et bactériologique des lésions encéphalo-méningées chez les nouveau-nés syphilitiques (59).

Avec M. Ponselle, nous avons signalé pour la première fois la présence du spirochètes dans les exsudats méningés d'un jeune hérédo-syphilitique.

A plusieurs reprises, depuis, nous avons examiné sans succès des exsudats méningés de syphilitiques adultes, de paralytiques généraux.

Il s'agit d'un enfant atteint de syphilis héréditaire qui mourut en présentant des phénomènes méningés très nets. L'examen du liquide céphalo-rachidien montra qu'il était très hypertendu et très riche en éléments cellulaires.

L'autopsie et les examens ultérieurs démontrèrent la présence du spirochète dans le foie et la rate.

A la base du cerveau, au niveau du chiasma, existe un exsudat méningé très net, et dans lequel l'examen bactériologique met en évidence, dans un magma fibrino-cellulaire siégeant autour des vaisseaux, de nombreux spirochètes, longs, bien enroulés, en plein développement.

Au niveau du cortex il existe aussi un léger exsudat méningé beaucoup moins riche en parasites que le précédent.

Ces faits établissent d'une manière indiscutable l'existence de la méningite syphilitique au cours de la syphilis héréditaire.

g) **Recherches sur la présence du spirochète pallida dans le système nerveux de l'homme au cours de la syphilis acquise et héréditaire** (68).

Chez deux syphilitiques héréditaires, chez deux adultes morts de syphilis cérébro-médullaire et de tuberculose ayant contracté deux ans auparavant la syphilis, chez un enfant peut-être syphilitique provenant des Enfants-Assistés, nous avons constaté, avec M. Ponselle, dans le noyau des cellules épendymaires, après imprégnation argentique de fragments de moelle, des corps spiralés très fortement teintés en noir dans lesquels des bactériologistes expérimentés ont reconnu des spirochètes typiques. Selon les cas, selon les régions de la moelle examinées, ces éléments sont plus ou moins nombreux; ils le sont davantage au niveau de le moelle lombaire. Il existe en outre de la dilatation du canal épendymaire et une forte prolifération névroglique au voisinage de ces lésions. Nous n'avons constaté rien de semblable sur 9 moelles de syphilitiques et 8 moelles de sujets non syphilitiques, ni sur deux singes dont l'un était syphilitique et l'autre pas.

Notre interprétation a été contestée par M. Nageotte. Il prétend que nos spirochètes sont des formations fibrillaires qui auraient été décrites par Remon y Cajal dans diverses cellules nerveuses sous le nom de corps cristalloïdes. A l'appui de son opinion, il a montré un cervelet de lapin

nitraté dont les cellules rondes situées au-dessous des cellules de Purkinje présentaient des formations intra-nucléaires assez semblables.

Ce fait peut être également discuté, car M. Nageotte nous a dit n'avoir vu qu'une fois ces formations chez le lapin, et rien ne prouve que ce lapin n'ait pas été parasité comme nos malades, car on sait que très fréquemment le sang des lapins est riche en trypanosomes et en spirilles.

De plus j'ai envoyé des préparations à MM. Hoffmann et Ramon y Cajal. Le premier croit reconnaître en ces formations des spirochètes; le second n'ose pas se prononcer. Il m'a conseillé d'essayer sur ces moelles différentes réactions : je les ai faites et les résultats sont favorables à notre opinion.

Quoi qu'il en soit, cette question mériterait d'être reprise, elle est intéressante, car qu'il s'agisse de spirochètes ou d'organites spéciaux, ces formations n'ont pas encore été décrites au niveau de l'épendyme d'individus indemnes de syphilis.

h) **Spirochète de Schaudinn et syphilis expérimentale** (60).

Nous avons étudié dans la syphilis expérimentale du singe inoculé au niveau du bord libre de la paupière comment évoluait le spirochète au cours d'une série de passages de singe à singe.

Nous avons pu le suivre pendant 4 passages successifs et constater, comme nous l'avions déjà fait au cours de recherches purement cliniques, que les moyens pour le déceler sont, par ordre de sensibilité croissante : la recherche sur les frottis, la recherche dans le tissu et l'inoculation.

Ces faits étaient surtout intéressants en 1906, au moment ou la spécificité du spirochète de Schaudinn demandait à être confirmée.

IV. — RECHERCHES THÉRAPEUTIQUES

1° LE RÉGIME DÉCHLORURÉ DANS LES DERMATOSES ŒDÉMATEUSES ET SUINTANTES (49).

J'ai recherché si le régime déchloruré ne pouvait pas avoir d'action favorable sur l'évolution de certaines dermatoses suintantes, s'accompagnant d'œdèmes cutanés. J'ai commencé cette étude en prenant comme type une malade atteinte de dermite artificielle.

Elle présentait à son entrée à l'hôpital tous les signes d'une dermite très prurigineuse suintante avec grosse infiltration séreuse des tissus sous-jacents. Elle fut traitée par les antiprurigineux, mais ni l'écoulement de sérosité, ni l'infiltration œdémateuse ne disparurent, et c'est dans ces conditions que j'ai essayé, chez elle, le régime déchloruré. Auparavant, je m'étais assuré que la malade ne présentait aucune lésion viscérale, ni aucun symptôme flagrant d'insuffisance rénale : pas de polyurie, pas d'albumine, pas de bruit de galop, aucun accident de petit brightisme. La quantité des urines était de 1250 grammes avec 14 grammes de chlorure de sodium par vingt-quatre heures.

Pendant les deux premiers jours du traitement, les lésions ne se modifièrent pas, seuls les chlorures urinaires baissèrent progressivement ; le troisième jour, le prurit diminua, et le cinquième jour le suintement, les œdèmes et le prurit avaient complètement disparu ; la peau était encore rouge, épaissie, mais ne présentait aucun signe d'infiltration séreuse et ne se laissait pas déprimer par la pression du doigt. Les jours suivants, le régime déchloruré est maintenu, la rougeur et l'infiltration cutanées disparaissent de plus en plus, et l'épiderme est le siège d'une légère desquamation.

Il restait à faire la contre-épreuve, pour prouver le rôle nocif du chlorure de sodium ; aussi, j'ai fait ajouter aux aliments de la malade, et en cachets, 15 grammes de chlorure de sodium par vingt-quatre heures. Pendant les quatre premiers jours de cette rechloruration, elle ne ressentit aucun trouble, bien que dans les urines on pût voir le chlorure augmenter progressivement et son poids augmenter de 4 kilos ; mais le cinquième jour elle est prise de nouvelles démangeaisons très intenses ; elle se gratte, la peau s'infiltre à nouveau et recommence à suinter, si bien que le lendemain matin la ouate de son pansement était complètement collée sur ses téguments : en même temps apparaissait un léger œdème des membres inférieurs.

A la suite de cette contre-épreuve démonstrative, le chlorure est de nouveau supprimé et les lésions ne tardent pas à régresser.

J'ai, depuis cette époque, appliqué le régime déchloruré au traitement d'un grand nombre de dermatoses s'accompagnant d'infiltration cutanée et de sécrétion séreuse. Cette médication physiologique n'est, bien entendu, qu'un adjuvant thérapeutique, mais contribue pour une large part à la régression rapide des lésions. De même chez les malades atteints de varices avec œdèmes des jambes, d'ulcères variqueux, ainsi que nous l'avons démontré dans la thèse de M. Olivier, le régime déchloruré peut rendre de grands services.

Ces faits n'ont pas seulement un intérêt thérapeutique, mais un intérêt

général beaucoup plus élevé, car dans nombre de dermatoses, il faut tenir compte, pour en expliquer le développement, les caractères et la persistance, moins peut-être des qualités propres de l'agent externe, que des tendances personnelles du sujet résultant de ses prédispositions acquises ou héréditaires, de l'état de ses viscères et de son chimisme humoral.

2° LES EFFETS DE LA PONCTION LOMBAIRE SUR LES DERMATOSES PRURIGINEUSES ET QUELQUES AFFECTIONS CUTANÉES (57, 58, 60, 79).

Au cours de recherches sur le liquide céphalo-rachidien, nous avons observé, avec M. Thibierge, que l'état de certains prurigineux pouvait être amélioré et même guéri par de simples ponctions lombaires.

Nous avons, en effet, publié les observations de malades atteints de lichen de Wilson, de prurigo diathésique, de lichen circonscrit, d'eczéma sec prurigineux, chez lesquels une rachicentèse de 6 à 8 centimètres cubes de liquide pouvait déterminer une atténuation et même quelquefois une cessation complète du prurit en deux ou trois jours; chez quelques malades, il a été nécessaire de recourir à une seconde ponction huit jours après la première. Les lésions cutanées suivaient une marche parallèle au prurit : le grattage ayant cessé de les entretenir, de les exaspérer et d'en provoquer l'infection, elles s'atténuaient rapidement et, si elles ne guérissaient pas complètement à la suite d'une seule ponction, comme nous l'avons vu dans un cas de lichen de Wilson, elles subissaient du moins une transformation qui les rendait presque méconnaissables dans l'espace de quelques jours; des malades, tourmentés depuis des mois ou des années par un prurit intolérable, se trouvaient en quelques heures soulagés et pouvaient, avec des topiques anodins, venir à bout de dermatoses qui jusque-là avaient résisté à tous les traitements cutanés.

Depuis cette époque, nous avons obtenu de nombreux résultats confirmatifs, surtout dans le lichen de Wilson, dont le prurit est parfois atrocement pénible.

Mais ce ne sont pas là les seules modifications que la ponction lombaire puisse déterminer sur le revêtement cutané. Elle peut aussi, modifier considérablement l'aspect de certaines lésions érythémateuses.

Depuis longtemps déjà, nous avons observé les effets fréquents que provoque la soustraction de quelques centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien sur la roséole et les lésions érythémateuses de la syphilis. Très souvent, en effet, nous avons pu constater chez des malades

atteints de roséole, de syphilides diverses, même de syphilides tertiaires, l'atténuation et même quelquefois la disparition temporaire de la teinte érythémateuse de la lésion après une ponction lombaire ; ces faits sont parfois si frappants que plusieurs malades de l'hôpital Broca nous ont demandé de les ponctionner dans l'espoir d'obtenir une modification plus rapide des stigmates extérieurs de leur maladie. Malheureusement, ces phénomènes sont éphémères et, au bout de quelques jours, la teinte érythémateuse réapparaît peu à peu, sans toutefois recouvrer son éclat primitif.

Depuis, nous avons eu l'occasion de ponctionner de nombreux malades atteints de différentes affections cutanées présentant une teinte érythémateuse : dermites artificielles, érythèmes divers, eczéma, psoriasis en plaques, et, dans presque tous les cas, nous avons pu remarquer les jours suivants une diminution très nette de cette teinte au niveau de la lésion. Comme les précédentes, ces modifications sont passagères, mais peuvent aider à la guérison lorsqu'elles coïncident avec la disparition ou la diminution des autres éléments qui, par leur ensemble, constituent la lésion cutanée.

Il peut paraître surprenant, à première vue, que l'évacuation de quelques centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien puisse produire de semblables effets sur le revêtement cutané et agir sur des troubles en apparence aussi différents que le sont la roséole, les érythèmes ou le prurit. Aussi, pourrait-on penser qu'il n'y ait là que des phénomènes purement psychiques. Il ne saurait en être ainsi ; quelques arguments le démontrent. Tout d'abord, pour éviter les effets de la suggestion, nous avions soin de ne pas prévenir le malade de l'influence possible de la ponction sur son prurit. De plus, si l'effet de la ponction était purement psychique, on concevrait à la rigueur qu'elle puisse modifier un trouble subjectif comme le prurit, mais il semblerait bien difficile d'accepter qu'elle puisse agir de cette façon sur des phénomènes objectifs, comme une roséole ou un érythème. On pourrait également supposer que la céphalée, qui se manifeste quelquefois après la ponction, puisse masquer pendant quelque temps le prurit ; or, cette hypothèse, admissible à la rigueur pour expliquer la disparition du prurit, perd toute sa valeur si l'on considère les autres affections que nous avons envisagées. En outre, nous n'avons observé aucun rapport entre l'existence ou l'absence de céphalée consécutive à la ponction et l'évolution ultérieure des lésions cutanées.

Il est plus vraisemblable d'admettre que le choc créé par la ponction lombaire sur le système nerveux central retentit sur le système nerveux périphérique et l'appareil circulatoire, mettant ainsi en jeu cette double

action angio-neurotique si souvent invoquée dans la pathogénie du prurit ou des érythèmes. D'ailleurs, cet effet indirect de la ponction lombaire sur la circulation peut être matériellement constaté; avec M. Pagniez, nous avons observé de grosses modifications dans l'équilibre sanguin, et plus récemment nous avons constaté avec MM. Gastinel et Velter (75) des modifications de la pression sanguine après l'évacuation de liquide céphalo-rachidien.

Cette influence exercée par le système nerveux sur la circulation se constate souvent en clinique, et l'on connaît les nombreuses manifestations vaso-motrices qui traduisent l'existence de troubles nerveux parfois minimes.

Quoi qu'il en soit, en ne prenant que les faits, nous voyons que la ponction lombaire agit d'une façon certaine sur le revêtement cutané dans quelques états pathologiques. Certains phénomènes généraux exercent parfois une action semblable, et, pour ne citer qu'un exemple, ne voit-on pas parfois, au cours d'affections fébriles, s'atténuer et même disparaître les troubles cutanés, de même qu'au cours des fièvres éruptives l'exanthème s'atténue lorsqu'apparaissent certaines complications? Or, il est intéressant de constater que, sur le même terrain, des causes aussi différentes puissent produire des effets analogues.

Si, jusqu'à présent, la constatation de semblables phénomènes n'avait été que l'effet du hasard, nous savons maintenant qu'il est possible de les provoquer artificiellement, et que, au point de vue pratique, la soustraction de quelques centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien peut soulager en quelques heures certains prurigineux dont l'affection, parfois très ancienne, s'est montrée rebelle à toutes les tentatives thérapeutiques.

L'air chaud en thérapeutique dermatologique (78).

Depuis un an j'étudie les applications de l'air chaud à la thérapeutique dermatologique, et les bons résultats que j'ai obtenus sont tout à fait encourageants.

L'idée d'appliquer l'air chaud en thérapeutique n'est pas nouvelle, mais les appareils jusqu'à présent étaient insuffisants : l'appareil construit par Gaiffe, capable de produire de l'air chaud entre 60 et 800 degrés est à l'heure actuelle le plus perfectionné.

Après avoir étudié les effets de l'air chaud projeté à différentes températures sur le tégument cutané, après avoir indiqué la technique opératoire et les précautions nécessaires, je donne les principaux résultats obtenus.



Fig 11. — Naevus vasculaire plan présentant en son centre un point angiomateux.
Fig. 12. — Le même traité par l'air chaud. — La plupart des points ont été traités en une seule séance sans anesthésie.

1° Tatouage. Il est possible de faire diparaître des tatouages de la peau en combinant le grattage à la curette et de légères cautérisations à l'air chaud. J'ai pu ainsi faire disparaître chez trois malades des tatouages de la face, du corps : les cicatrices sont souples et beaucoup moins visibles qu'avec aucune autre méthode.

2° Nævi. J'ai obtenu deux très beaux résultats chez deux malades atteints de nævi.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un nævus plan de la face, qui en



Fig. 13. — Nævus verruqueux et pigmentaire.
Fig. 14. — Le même traité par l'air chaud en une seule séance, sous anesthésie chloroformique.

plusieurs séances, sans anesthésie, a été débarrassé complètement en quelques semaines de son nævus.

Dans le second cas, il s'agissait d'un nævus pilaire, verruqueux, de la tempe. En une séance sous chloroforme, nous avons pu gratter et cautériser à l'air chaud cette lésion. La cicatrice en est à peine visible à l'heure actuelle.

3° Lupus. J'ai traité par cette méthode onze lupiques. Presque tous ces malades souffraient de leur lupus depuis plusieurs années et avaient renoncé à se traiter en raison des insuccès précédemment obtenus. Ils ont été opérés sous chloroforme, par le grattage suivi de cautérisations profondes. Les résultats ont été remarquables, et cette méthode me paraît des plus précieuses pour transformer rapidement un tissu lupique en un tissu cicatriciel souple et peu rétractile.

4° Tuberculose cutanée et gommes tuberculeuses. Excellent résultat également par les mêmes procédés (grattage suivi de cautérisation) chez un malade atteint d'un placard de tuberculose cutanée de la main et de gommes sous-cutanées de l'avant-bras.

5° Epithéliomas. Chez deux malades atteints de petits épithéliomas papillaires superficiels de la face, une seule intervention a été nécessaire pour en amener la guérison.

Chez un troisième malade atteint d'épithélioma bourgeonnant du nez, une récidive s'est produite, mais le malade avait refusé une seconde intervention.

6° Leucoplasie de la face interne des joues. J'ai fait disparaître par cette méthode des placards de leucoplasie de la face interne des joues, et depuis cinq mois il ne s'est produit aucune récidive.

Chez des malades atteints, d'acné hypertrophique du nez, de couperose, il a suffi d'une cautérisation très légère pour faire régresser ces lésions sans trace de cicatrice. Dans les ulcérations torpides, de légères cautérisations suivies de douches d'air chaud ont accéléré considérablement la cicatrisation.

Enfin dans des cas de prurit vulvaire, sur des placards de lichénification, les douches d'air chaud ont produit un excellent effet.

Comme on le voit, les ressources de la thérapeutique par l'air chaud sont nombreuses. Ces résultats demandent à être confirmés par une expérience plus longue et plus étendue, mais certains d'entre eux nous paraissent suffisamment probants pour donner toute confiance dans l'avenir de cette méthode. Elle est délicate à manier, et pour avoir de bons résultats l'opérateur doit posséder non seulement la prudence et l'habileté opératoires, mais encore la connaissance anatomo-clinique des lésions pour lesquelles il intervient.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

MÉDECINE GÉNÉRALE

DEUXIÈME PARTIE

MALADIES CUTANÉES ET VÉNÉRIENNES